FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

ANNEE 1970

# THÈSE

N° 19

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

## ETAT ACTUEL DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DE BACTERIES ISOLEES AU C.H.U. DE CAEN

(Etude de 1246 souches)

par

Mireille PERIGNON

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE CAEN

Née le 19 Avril 1938 à Neuville-les-Dieppe (76)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 15 AVRIL 1970

PRESIDENT : M. le Professeur SAVINI

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542711_0012

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Par délibération en date du 29 mars 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

# Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de CAEN

DIRECTEUR HONORAIRE ..... M MORICE

PROFESSEUR HONORAIRE ..... M VIGOT

DOYEN ..... J. PORIN

## PROFESSEURS TITULAIRES

| | | |
|---|---|---|
| MM | BONNET | Clinique obstétricale |
| | GUIBE | Clinique chirurgicale |
| | LACROIX | Clinique et pathologie chirurgicales |
| | LEMAIRE | Physiologie |
| | LEMENAGER | Pathologie générale et expérimentale |
| | LHIRONDEL | Clinique médicale infantile |
| | OLIVIER | Clinique médicale |
| | POULAIN | Médecine opératoire |
| | ROUSSELOT | Anatomie pathologique |
| | SAVINI | Pharmacologie |
| | VILLEY | Clinique médicale |

## MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | | |
|---|---|---|
| MM | BRION | Neurologie et psychiatrie |
| | CAEN | Hématologie sérologie immunologie |
| | CATTAN | Médecine générale et thérapeutique |
| | DAVERNE | Electro-radiologie |

## MAITRES DE CONFENCES AGREGES (suite) :

| | | |
|---|---|---|
| MM. | DESCHAMPS | Dermatologie |
| | FABRE | Physiologie |
| | FERNANDEZ | Physique |
| | FOUCAULT | Médecine générale et médecine expérimentale |
| | GUIHARD | Médecine générale |
| | IZARD | Histologie |
| | MOREL | Bactériologie, parasitologie, virologie |
| | MORIN | Neurologie et psychiatrie |
| | PIN | Biochimie |
| | PHELINE | Anatomie |
| | POILPRE | Neurologie et psychiptrie |
| | THERET | Histologie |
| | VALLA | Médecine générale et therapeutique |
| | VENEZIA | Pédiètrie |

*Vu, le Président de Thèse :*

*Vu et permis d'imprimer :*

*Le Doyen de la Faculté Mixte*
*de Médecine et de Pharmacie de*
*CAEN*

A MA FAMILLE

A Monsieur le Professeur Emile SAVINI
Professeur de la Chaire de Pharmacologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de CAEN

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'hommage de notre respectueuse gratitude et le témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Claude MOREL
Professeur agrégé de Microbiologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de CAEN.

Qui nous a suggéré le sujet de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère et respectueuse reconnaissance pour son aide et sa sympathique bienveillance.

A Monsieur le Professeur Jacques PORIN

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de CAEN

Hommages Respectueux.

A MES MAITRES

De la Faculté de Médecine et Pharmacie

et du Centre Hospitalier Universitaire

DE CAEN

# ETAT ACTUEL DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DE BACTERIES ISOLEES AU C.H.U. DE CAEN

(Etude de 1246 souches)

# I N T R O D U C T I O N

Nombreuses sont les publications médicales qui traitent de l'état de sensibilité ou de résistance des bactéries. Des statistiques sont réalisées ici ou là, et il nous a semblé intéressant de faire le point de cette question au Centre Hospitalier et Universitaire de CAEN.

Nous avons donc groupé, en six mois, 1246 souches bactériennes dont nous avons testé la sensibilité in-vitro. Nous avons ainsi un élément de comparaison, et surtout une idée de la thérapeutique provisoire avant le résultat de l'antibiogramme.

Nous avons volontairement limité cette étude à quelques bactéries. En effet, si pour certaines espèces bactériennes le spectre d'activité, théorique et pratique, n'a guère varié au cours du temps, il n'en va pas de même pour d'autres. Nous avons donc examiné le comportement de germes dont la fréquence augmente en pathologie en raison même de leur comportement vis-à-vis des antibiotiques : Staphylocoque, Protéus, Pyocyanique, Colibacille, etc... Pour ces germes, le plus souvent, le spectre d'activité théorique n'a pas de valeur ; ils doivent être testés un à un avant toute thérapeutique active.

L'hypothèse de travail est que la faculté d'adaptation de ces bactéries est telle que leur comportement à CAEN, peut être en raison des habitudes thérapeutiques locales, n'est pas forcément superposable à celui trouvé ailleurs.

Nous examinerons successivement :

- le choix d'un antibiotique
- l'exploration de la sensibilité au Laboratoire
- matériel et méthodes
- bases biologiques de la résistance bactérienne aux antibiotiques
- étude de 1 246 souches isolées au C.H.U. de CAEN.

# I - CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE

Parmi le très grand nombre de produits offerts sur le marché, le choix d'un antibiotique est fonction de nombreux facteurs. Nous en retiendrons trois principaux :

1°) La tolérance du produit. S'il ne s'agit pas là d'un problème directement bactériologique, l'élimination d'un médicament toxique ou non supporté peut obliger le bactériologiste au choix d'un autre antibiotique.

2°) Le type d'infection. Selon la localisation du foyer infectieux les antibiotiques seront ou non concentrés, éventuellement inactivés ; il importe donc de connaître la destinée d'un produit dans l'organisme, les taux sériques, tissulaires, biliaires, urinaires, etc...

D'autre part, pour des raisons anatomo-pathologiques, les antibiotiques actifs, in-vitro peuvent ne pas pénétrer jusqu'aux bactéries en cause.

Enfin, la fixation aux protéines sériques modifie l'activité des produits.

3°) La sensibilité du germe aux antibiotiques. Elle est définie au laboratoire par différentes méthodes. Il existe un parallèlisme étroit entre l'activité in-vivo et in-vitro quand les conditions de pénétration et de concentration d'un produit in-vivo sont satisfaisantes.

Nous nous attarderons sur l'exploration de la sensibilité au laboratoire. Mais il faut insister sur trois points :

1°) le spectre d'activité théorique des antibiotiques fournit une aide statistique plus ou moins valable selon les cas.

2°) la résistance d'une bactérie, au départ sensible, peut apparaître au cours du traitement, quelquefois très vite. Il ne faudra donc pas hésiter à prescrire ou renouveler l'antibiogramme.

3°) il est fondamental de définir la sensibilité.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

De multiples travaux et de l'expérience clinique il est possible de définir, pour chaque antibiotique, les limites bactériologiques de son activité. Certains produits n'agissent que sur une ou un petit nombre de bactéries différentes, d'autres agissent sur un très grand nombre d'espèces bactériennes.

Le spectre d'activité théorique des antibiotiques est défini en fonction des concentrations sériques moyennes obtenues chez le malade après administration d'un produit aux doses usuelles.

Ce spectre théorique peut varier beaucoup au cours du temps, avec l'apparition de souches résistantes à l'intérieur d'une espèce bactérienne, ou varier très peu, pour certaines espèces dont la sensibilité ne semble pas avoir évolué. C'est un moyen commode pour la thérapeutique, mais ce n'est souvent qu'une orientation provisoire en attendant le résultat de laboratoire.

Enfin les chiffres de la sensibilité sont très différents en pratique hospitalière ou en pratique de ville.

Les résultats hospitaliers, les plus fréquemment connus, sont plus péjoratifs.

Nous ne nous attarderons pas sur les spectres théoriques des antibiotiques ; les articles médicaux en publient régulièrement.

## DEFINITION DE LA SENSIBILITE

Elle peut être envisagé sur deux plans.

I - La sensibilité au laboratoire

C'est un non-sens que vouloir définir la sensibilité sur des critères purement bactériologiques. Il suffit en effet, dans la majorité des cas, d'augmenter beaucoup les concentrations d'antibiotiques pour inhiber la croissance bactérienne. Toutes les bactéries seraient alors sensibles !

II - La sensibilité ne peut être définie sans la clinique

Une bactérie sensible est celle qui est facilement accessible à la thérapeutique aux doses usuelles. A l'opposé la résistance se définit comme l'échec du traitement ; une bactérie résistante est donc inaccessible aux antibiotiques aux doses usuelles, (ou éventuellement augmentées).

Il est alors nécessaire que le laboratoire, explore uniquement les concentrations réalisables dans les différents tissus et humeurs circulantes ; seule la concentration réalisée dans le sérum est prise en considération in vitro. Ces résultats doivent être ensuite pondérés par le thérapeute en fonction du type d'infection et de l'augmentation possible des doses administrées.

En pratique on retient comme dose active d'antibiotique celle qui réalise une concentration bactériostatique. L'effet bactériostatique est suffisant pour le traitement sur un organisme dont les moyens de défense naturelle sont bons ; ils vont éliminer les germes bloqués dans leur développement. Le laboratoire détermine alors la concentration Minima Inhibitrice, la C.M.I. notion fondamentale dans l'exploration de la sensibilité in-vitro.

## II - EXPLORATION de la SENSIBILITE IN-VITRO

Les antibiotiques agissent globalement en ralentissant ou inhibant la croissance bactérienne, ils peuvent également détruire la cellule bactérienne.

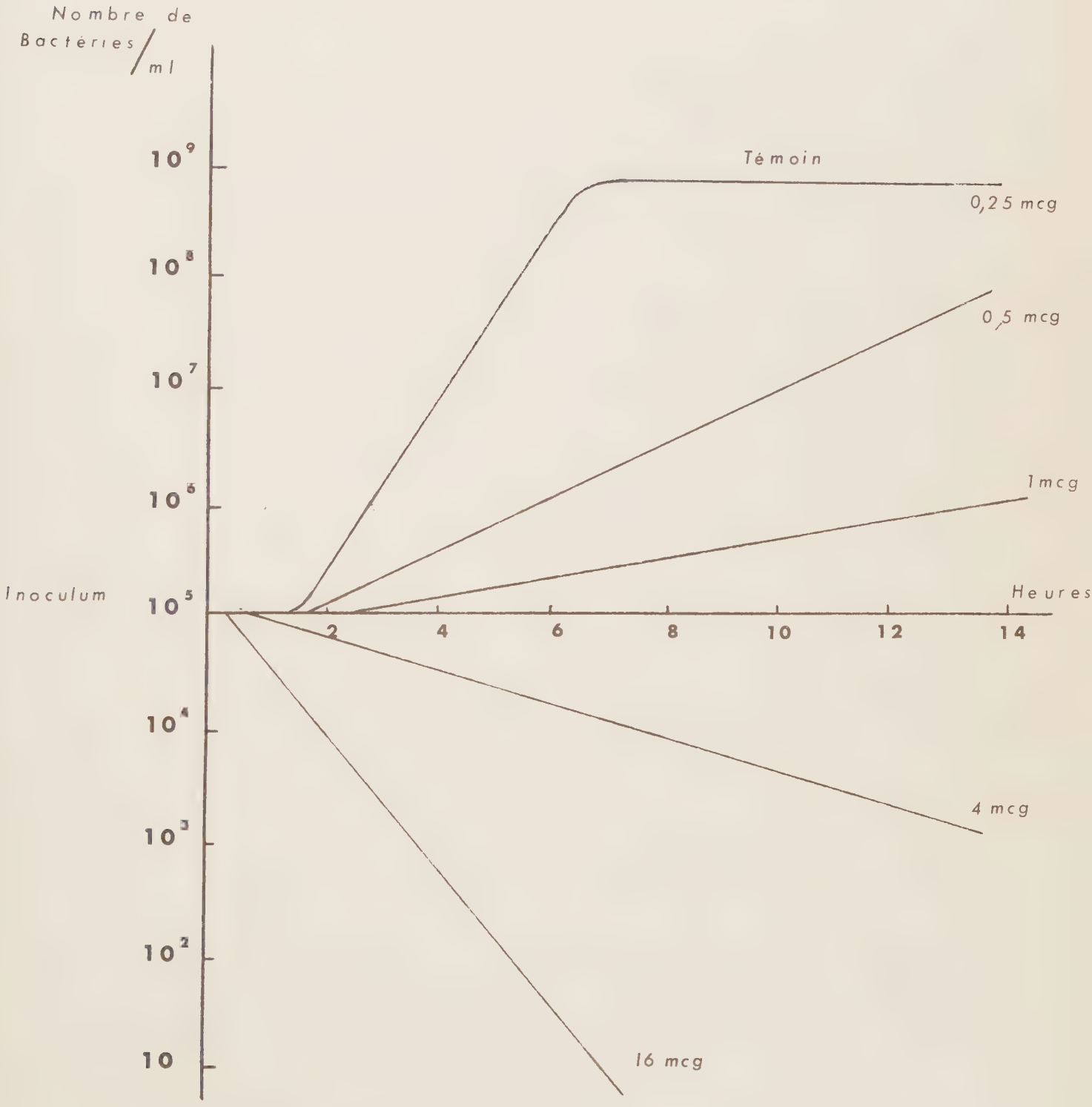
L'étude de l'activité globale d'un antibiotique est facilement réalisée au laboratoire de la façon suivante.

On dispose une série de tubes contenant des concentrations croissantes d'antibiotique dans un milieu de culture. Le premier tube ne reçoit pas d'antibiotique ; il servira de témoin de la croissance bactérienne (qui se traduira par l'apparition d'un trouble).

Tous les tubes sont inoculés avec une quantité connue de bactéries. A des intervalles de temps réguliers, on procède à une numération des bactéries dans les différents tubes. On trace la courbe de croissance bactérienne en fonction du temps et des concentrations d'antibiotique : (voir courbe)

Tous les tubes où la croissance bactérienne est inhibée par rapport au témoin, mais où le nombre de bactéries est toutefois supérieur à celui introduit au début objectivent un ralentissement de la culture ; ils correspondent aux concentrations les plus faibles. On peut d'ailleurs juger à l'oeil qu'une culture s'est développée mais moins intensément : c'est la zone de bactériostase, qui est plus ou moins forte.

# COURBE de CROISSANCE BACTERIENNE
## en fonction de
## QUANTITES CROISSANTES d ANTIBIOTIQUES



Pour les fortes concentrations, aucune culture n'est visible, et le nombre des bactéries est plus bas que celui du départ. Il y a eu destruction des bactéries, là encore, plus ou moins intense.

Un tube de cette gamme est remarquable : le premier qui ne montre pas de culture visible. Il correspond à la concentration inhibant la croissance visible, ou Concentration Minima Inhibitrice, c'est la C.M.I. Le nombre des germes est pratiquement identique à celui introduit au début ; aucun développement bactérien n'a eu lieu.

La notion de C.M.I. est fondamentale au laboratoire ; elle est retenue pour l'évaluation de la sensibilité in-vitro. Si la C.M.I. d'un germe est basse, les concentrations sériques permettront surement de bloquer la vie bactérienne, in-vivo elles seront facilement réalisées. Si la C.M.I. d'un germe est élevée, il y a peu de chances que des concentrations élevées puissent être obtenues in-vivo et l'échec thérapeutique presque certain. Enfin, il existe une zone des C.M.I. de valeurs moyennes où, si les concentrations sériques in-vivo ne permettent pas d'atteindre la bactérie avec des doses habituelles, la thérapeutique a quelque chance de réussir si la dose du médicament peut être augmentée, si le produit est concentré physiologiquement ou si un traitement local est possible.

Pour le clinicien la notion de C.M.I., notion technique et abstraite, est traduite en celle de bactérie résistante, sensible et intermédiaire.

Il est important de connaître les concentrations critiques, valeurs des C.M.I. qui vont conditionner les possibilités thérapeutiques, toujours dans l'hypothèse

d'une infection accessible au traitement par voie générale (voir tableau des concentrations critiques)

En effet, les valeurs de ces concentrations critiques s'inscrivent dans les taux obtenus habituellement in-vivo dans le sérum. Il faudra naturellement tenir compte des différences souvent importantes entre les concentrations sériques et celles réalisées dans les tissus, les urines, le liquide céphalo-rachidien, la bile etc... Cet aspect sera envisagé plus loin.

## CONCENTRATIONS CRITIQUES DES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES

en mcg/ml

| | | | |
|---|---|---|---|
| Pénicilline | 0,25 | - | 8 |
| Ampicilline | 2 | - | 16 |
| Méthicilline | 2 | - | 16 |
| Céphalotine | 4 | - | 32 |
| Céphaloridine | 4 | - | 32 |
| Streptomycine | 4 | - | 64 |
| Kanamycine | 4 | - | 64 |
| Gentamycine | 2 | - | 16 |
| Chloramphénicol | 8 | - | 32 |
| Tétracycline | 2 | - | 8 |
| Erythromycine | 1 | - | 4 |
| Spiramycine | 2 | - | 8 |
| Lincomycine | 2 | - | 8 |
| Pristinamycine | 1 | - | 8 |
| Virginiamycine | 1 | - | 8 |
| Novobiocine | 2 | - | 16 |
| Fusidate de sodium | 2 | - | 16 |
| Rifamycine SV | 1 | - | 8 |
| Rifampicine | 4 | - | 32 |
| Colistine | 10 | - | 20 |

L'exploration de la sensibilité in-vitro peut donc porter sur la bactériostase et sur la recherche du pouvoir bactéricide.

## I - EXPLORATION DE LA BACTERIOSTASE

L'exploration de la bactériostase est centrée sur la détermination de la concentration minima inhibitrice. On peut l'évaluer par deux méthodes principales : techniques en dilution et techniques en diffusion.

### 1) Dilution

La concentration minima inhibitrice est mesurée soit en milieu liquide, soit en milieu solide.

#### a) dilution en milieu liquide

Dans une série de tubes contenant des concentrations croissantes d'antibiotique, on inocule le germe à étudier. Quand la culture s'est développée dans le tube témoin, il est alors facile de noter la dilution inhibant la croissance visible. La concentration lue sur ce tube est la C.M I

Cette technique est expériementalement très bonne mais pour tester vingt antibiotiques sur un seul germe, vingt gammes de dilution doivent être réalisées. En pratique, il est difficile de préparer et d'inoculer deux cents tubes pour déterminer la C.M.I. d'une seule bactérie.

b) dilution en gélose

Il est plus simple de préparer une série de boites de culture contenant de la gélose à laquelle a été incorporée à concentrations croissantes un antibiotique. Chaque boite de la série peut être ensemencée avec plusieurs bactéries différentes. Lorsque la culture est visible sur le témoin, on trouve facilement les concentrations qui inhibent tel ou tel germe examiné. Il s'agit d'une technique plus simple mais, en pratique on lui préfère la méthode de diffusion en gélose.

II) Diffusion

Cette technique est connue du médecin clinicien sous le nom d'ANTIBIOGRAMME.

Le principe est le suivant :

- un milieu de culture solide est ensemencé en surface avec la bactérie à examiner.
- on dispose alors sur le milieu ainsi inoculé, des disques de buvard imprégnés avec les antibiotiques à tester.
- les antibiotiques diffusent dans la gélose et vont réaliser un gradient de concentrations décroissantes à partir du disque de buvard imprégné.
- après incubation à l'étuve, la culture de la bactérie sera inhibée à une distance plus ou moins grande du disque, en fonction de sa sensibilité à l'antibiotique.

Cette technique, qui a été utilisée pour évaluer la sensibilité des souches que nous avons étudiées, appelle toutefois un certain nombre de remarques, que nous examinerons plus loin.

## II - EXPLORATION DE LA BACTERICIDIE

Dans certains cas, l'activité bactériostatique d'un antibiotique est insuffisante pour assurer la guérison d'un processus infectieux. C'est le cas en particulier, des septicémies lentes d'Osler, des endocardites. Les bactéries les plus banales, et les plus résistantes souvent, sont localisées dans les lésions végétantes valvulaires, dans des gîtes difficilement accessibles aux antibiotiques. D'autre part un état physiologique particulier de certaines bactéries en état de vie ralentie leur permet de persister très longtemps au niveau des foyers.

Il faudra avoir également recours à l'activité bactéricide des drogues lorsque les défenses de l'organisme sont de mauvaise qualité, devant tout syndrome infectieux grave.

On doit savoir que ces techniques sont plus longues et plus délicates que l'antibiogramme banal, qu'elles ne peuvent être exécutées en urgence, que leurs indications sont précises et limitées. Mais la bactéricidie est le seul effet intéressant pour le clinicien qui cherche la destruction des germes d'un foyer monomicrobien aigu ou chronique en raison de conditions anatomo-pathologiques particulières.

Différentes techniques sont utilisables pour l'évaluation du pouvoir bactéricide.

Nous citerons pour mémoire les procédés de diffusion en gélose, de transfert sur cellophane ou sur velours. Ils n'ont pas reçu d'applications pratiques.

La seule technique pratique est celle de dilution

en milieu liquide. En présence de quantités connues d'antibiotiques, on mesure par rapport à un témoin le pourcentage de survivants après un temps de contact déterminé. On considère que l'activité bactéricide est obtenue, après 18 heures de contact, lorsque le pourcentage de survivant est inférieur ou égal à 0,01.

# L'ANTIBIOGRAMME

Un retour en arrière est nécessaire pour examiner les impératifs techniques de l'antibiogramme.

Comme tout examen biologique des règles très rigoureuses doivent être observées pour accorder aux résultats toute leur valeur.

Comment peut-on évaluer la C.M.I. en mesurant le diamètre d'inhibition de la culture bactérienne autour d'un disque ? Là est en fait la question pratique.

Le moyen pour passer des déterminations en milieu liquide, excellent procédé expérimental, à celles utilisées en pratique pour l'antibiogramme est fondé sur l'utilisation d'une courbe de concordance.

La courbe de concordance, indispensable à la lecture de l'antibiogramme, est réalisée de la manière suivante (seuls quelques laboratoires spécialisés sont d'ailleurs en mesure de le faire) .

- on dispose de lots de bactéries dont la C.M.I. est connue : lots dont la C.M.I. est basse, moyenne et élevée. La C.M.I. de ces bactéries a été, bien entendu évaluée en milieu liquide.

- ces lots de bactéries dont la C.M.I. est connue, sont ensemencés sur milieu solide, sur lequel on dispose un disque imprégné d'un antibiotique.

- après incubation, on mesure le diamètre

d'inhibition. Bien entendu les diamètres varient, mais peu, pour toutes les bactéries d'un même lot.

- on peut calculer le diamètre moyen d'inhibition pour une bactérie dont la C.M.I. est connue : il existe alors une relation entre le diamètre moyen et la C.M.I.

- on trace enfin la courbe de concordance pour l'antibiotique étudié, en fonction des résultats obtenus avec chaque lot de bactéries.

( voir courbe de concordance )

Il est évident que, lors de la réalisation pratique d'un antibiogramme, si le biologiste ne se conforme pas rigoureusement aux conditions expérimentales suivies pour établir la courbe de concordance, les résultats ne peuvent avoir qu'une valeur très relative, voire nulle.

Les impératifs à respecter sont, très brièvement les suivants :

- la mesure du diamètre d'inhibition ne saurait être approximative. Il est nécessaire qu'elle soit très correctement mesurée sans erreur de parallaxe. Il est parfois difficile de saisir le lieu où la culture s'arrête. On doit alors ne garder comme valeur que la zone où il y a arrêt de la croissance normale.

- le diamètre d'inhibition est variable pour une même C.M.I. avec chaque antiobiotique ; il est fonction de la constante de diffusion de l'antibiotique. On ne peut donc tirer qu'une conclusion approximative en examinant

rapidement les cultures. A chaque antibiotique correspond une courbe de concordance différente.

- la charge des disques est très importante. Elle est calculée afin de donner des diamètres d'inhibition satisfaisants pour les concentrations réalisables in-vivo, donc pour la lecture correcte des concentrations critiques.

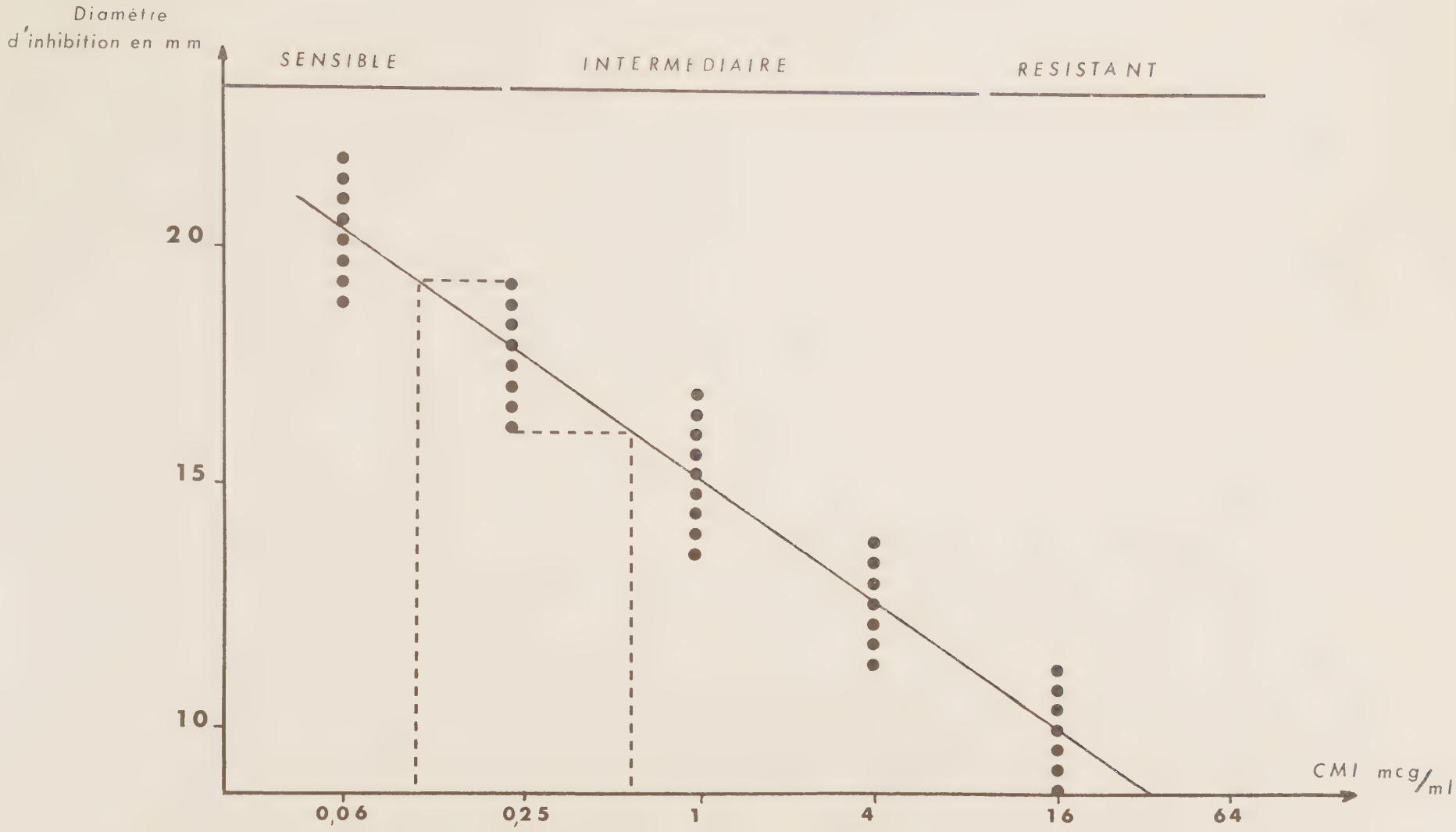
En tenant compte des phénomènes de variabilité à l'intérieur du lot de bactéries dont la C.M.I. est élevée pour établir la courbe de concordance, il semble que la technique qui consiste à charger les disques pour une réponse "tout ou rien" (sensible ou résistante) soit très sujette à caution.

D'autant que l'on montre facilement que la concentration en antibiotique près du disque est très élevée, qu'elle ne peut être atteinte dans les taux sériques, voire après augmentation des doses usuelles.

- le milieu de culture utilisé doit être nécessairement le même que celui utilisé pour établir la courbe de concordance. Des variations très importantes du diamètre d'inhibition existent pour un même antibiotique examiné sur des milieux différents.

- la quantité de germes ensemencée doit être bien codifiée. Il est obligatoire de respecter la densité d'inoculum qui a servi à l'établissement de la courbe de concordance. Un germe peut abusivement sembler résistant si l'inoculum est trop riche, germe en vérité sensible si examiné dans de bonnes conditions.

# COURBE de CONCORDANCE ou de REGRESSION



- d'autres impératifs existent. Nous nous sommes bornés à énumérer les principaux.

Il est évident que toutes ces données techniques sont nécessaires, impératives.

Le peu de crédit à accorder aux antibiogrammes non exécutés selon ce mécanisme, avec toutes ces précautions, apparaît facilement. Il explique peut-être le peu de foi de nombreux cliniciens dans les résultats du laboratoire.

La valeur d'une mesure de sensibilité aux antibiotiques n'a de sens que si elle est exécutée sur une bactérie isolée, en culture pure. L'exploration de la sensibilité sur une flore comprenant plusieurs germes doit être prohibée. Pourtant il semble séduisant pour le clinicien d'évaluer le comportement d'une telle flore : la réponse est plus rapide et l'on peut trouver le médicament actif sur toutes les bactéries d'un prélèvement.

Cependant, l'on sait que la flore normale des cavités naturelles est très variée, elle est physiologique, il faut la respecter. D'ailleurs une telle flore dans un prélèvement, s'il existe un équilibre harmonieux entre les différentes espèces bactériennes qui la composent n'apporte rien au diagnostic positif. On ne comprendrait pas alors pourquoi des antibiotiques seraient prescrits, ils n'auraient qu'un rôle néfaste de sélection de germes résistants, de rupture d'équilibre biologique.

La difficulté est pour le laboratoire, d'isoler le germe pathogène. On note alors toujours une rupture de l'équilibre bactérien au profit d'une espèce. Le

problème est simple si on trouve un germe en culture pure (streptocoque dans la gorge au début d'une scarlatine), difficile dans une infection pulmonaire ; c'est alors une question d'appréciation des résultats par le biologiste, qui doit faire le "pari" du rôle pathogène d'un germe.

Techniquement facile, l'antibiogramme sur flore mixte est dangereux. Le risque de ne trouver aucun médicament actif est grand, mais surtout le risque d'abandonner un produit qui apparaît inactif (en raison d'un saprophyte résistant) et dont l'action sur la bactérie pathogène serait grande. D'abandonner un produit bien toléré au profit d'un autre à plus grande toxicité.

## III - M A T E R I E L et M E T H O D E

Au cours des six derniers mois de 1969, nous avons examiné le comportement de 1 246 souches bactériennes, en évaluant les Concentrations Minima Inhibitrices par antibiogramme.

METHODE

La C.M.I. est déterminée, par antibiogramme, établie avec courbe de concordance. Le protocole a été le suivant :

- milieu : gélose trypticase - soja
- disques imprégnés d'antibiotiques de l'Institut Pasteur de Paris.
- inoculum réalisé par dilution afin d'obtenir confluence de colonies séparées.
- inoculation 18 heures à 37°
- mesure du diamètre d'inhibition à l'aide d'un lecteur de microfilm.

Les antibiotiques suivants ont été examinés :

1°) pour le Staphylocoque

Pénicilline
Méthicilline
Céphalotine
Céphaloridine
Streptomycine
Kanamycine
Gentamycine
Chloramphénicol
Tétracycline
Erythromycine

Spiramycine
Lincomycine
Pristinamycine
Virginiamycine
Novobiocine
Fucidine
Rifamycine SV
Rifampicine

2°) pour les bacilles gram négatifs .

Ampicilline
Céphalotine
Céphaloridine
Streptomycine
Kanamycine
Gentamycine
Chloramphénicol
Tétracycline
Colistine

Les concentrations critiques retenues sont celles que nous avons citées plus-haut.

Elles diffèrent pour huit produits de celles qui ont été jusqu'à maintenant examinées. Elles correspondent aux chiffres actuellement admis par les laboratoires spécialisés, sur le plan international.

Pour ces huit produits, les concentrations critiques actuelles ont été comparées avec celles retenues antérieurement dans le tableau ci-après .

| Produits | Concentrations critiques en mcg/ml | |
|---|---|---|
| | retenues actuellement | retenues auparavant |
| Ampicilline | 2 - 16 | 2 - 8 |
| Méthicilline | 2 - 16 | 4 - 8 |
| Céphalotine | 4 - 32 | 2 - 16 |
| Céphaloridine | 4 - 32 | 2 - 16 |
| Streptomycine | 4 - 64 | 8 - 32 |
| Kanamycine | 4 - 64 | 4 - 32 |
| Gentamycine | 2 - 16 | 4 - 32 |
| Lincomycine | 2 - 8 | 1 - 4 |

Ces différences sont évidemment de nature à modifier l'aspect des courbes de sensibilité ou de résistance.

De ce fait il apparaît qu'une comparaison stricte avec les résultats d'autres auteurs n'est pas possible.

Expression des résultats

Les bactéries ont été réparties en 3 grands groupes selon leur comportement par rapport à ces concentrations critiques

1) souches sensibles : celles dont la C.M.I. est inférieure à la plus faible des concentrations critiques.

2) souches résistantes : celles dont la C.M.I. est supérieure à la plus forte de ces concentrations.

3) souches intermédiaires dont la C.M.I. est située entre les deux valeurs précédentes.

Les souches intermédiaires sont accessibles à la thérapeutique si la dose usuelle d'un produit peut être augmentée sans risque toxique, si le médicament est concentré par excrétion physiologique, ou lors d'un traitement local.

Cette classification est celle utilisée en FRANCE en général.

On tend actuellement sur le plan international à classer les germes en 4 catégories :

- catégorie 3 : sensibles aux doses usuelles par voie générale.

- catégorie 2 : sensibles à doses augmentées par voie générale.

En pratique les doses peuvent être augmentées par voie générale sans risque pour un petit nombre seulement d'antibiotiques : pénicilline, ampicilline, céphalotine et tétracycline.

- catégorie 1 : souches sensibles à l'élévation locale des doses par traitements locaux ou par concentration physiologique.

- catégorie 0 : souches résistantes (en fait, celles dont la C.M.I. est supérieure à 128 mcg/ml)

MATERIEL

Nous avons examiné 1 246 souches bactériennes.

Certaines bactéries, dont le spectre d'activité théorique a peu varié, et qui ne représentent pas un danger actuel dans la pratique hospitalière, ont été délibérément écartées (Meningocoques, Streptocoques, etc...)

Nous avons retenu les germes suivants :

- staphylocoque
- colibacille
- proteus
- entérobactéries VP + : klebsiella
  entérobacter
  serratia
- pyocyanique.

Toutes ces bactéries proviennent du Centre Hospitalier Universitaire de CAEN.

Elles ont été isolées de divers produits dont on trouvera le détail ci-dessous.

I - Répartition globale en fonction de l'origine

| | |
|---|---|
| expectorations | 190 |
| urines | 397 |
| hémocultures | 71 |
| Pus | 400 |
| L.C.R. | 3 |
| divers | 23 |
| TOTAL | 1 246 |

Nous avons répertorié dans la rubrique "divers" des souches provenant de liquides articulaires, pleuraux, péritonéaux, vésiculaires, de prélèvements viscéraux, bulles prélèvements trachéaux, etc...

Dans les selles, seuls les staphylocoques et les pyocyaniques ont été retenus.

II - Répartition de chaque germe selon l'origine

| | | |
|---|---|---|
| A - STAPHYLOCOQUE | | 392 |
| | expectorations | 16 |
| | urines | 20 |
| | hémocultures | 31 |
| | pus | 212 |
| | selles | 109 |
| | divers | 4 |
| B - COLIBACILLE | | 235 |
| | expectorations | 26 |
| | urines | 148 |
| | hémocultures | 14 |
| | pus | 35 |
| | L.C.R. | 1 |
| | divers | 11 |
| C - PROTEUS | | 315 |
| | expectorations | 94 |
| | urines | 132 |
| | Hémocultures | 10 |
| | pus | 78 |
| | divers | 1 |
| D - ENTEROBACTERIES VP + | | 144 |
| | expectorations | 33 |
| | urines | 62 |
| | hémocultures | 11 |
| | pus | 35 |
| | divers | 3 |

| | | |
|---|---|---|
| E - PYOCYANIQUE | | 160 |
| | expectorations | 21 |
| | urines | 35 |
| | hémocultures | 5 |
| | pus | 40 |
| | selles | 53 |
| | L.C.R. | 2 |
| | divers | 4 |

| ORIGINE DE 1246 BACILLES A GRAM NEGATIF AU CHU DE CAEN (en pourcentages) | EXPECTORATIONS | URINES | HEMOCULTURES | PUS | SELLES | LIQUIDES CEPHALO-RACHIDIENS | DIVERS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 392 STAPHYLOCOQUES | 4 | 5 | 8 | 54 | 28 | 0 | 1 |
| 235 ESCHERICHIA | 11 | 62,5 | 6 | 15 | 0 | 0,5 | 5 |
| 144 b VP+ | 23 | 43 | 8 | 25 | 0 | 0 | 1 |
| 315 PROTEUS | 30 | 41 | 3 | 25 | 0 | 0 | 1 |
| 160 PYOCYANIQUES | 12 | 22 | 3 | 25 | 34 | 1 | 3 |

## IV - BASES BIOLOGIQUES DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

C'est l'information génétique contenue dans l'acide désoxyribonucléique (DNA) qui dirige la vie d'une cellule bactérienne. Il se présente non seulement sous forme d'un chromosome unique et circulaire, mais aussi sous l'aspect d'éléments extra-chromosomiques ; les Plasmides, qui ont la particularité de pouvoir être transmis d'une bactérie à une autre en dehors de la division cellulaire. La résistance bactérienne aux antibiotiques répond aussi à ces deux types de déterminants génétiques.

### a) La Résistance Chromosomique

#### 1° Caractères de la résistance chromosomique

L'apparition de la résistance chromosomique est brutale et spontanée, indépendante de l'antibiotique, elle résulte d'une mutation. L'antibiotique n'intervient que comme agent sélecteur : les mutants ont en effet l'avantage sur la population sensible de pouvoir se développer en sa présence.

- C'est un phénomène rare et stable, qui se transmet héréditairement à la descendance. Dans une population bactérienne banale de plusieurs centaines de millions de bactéries, le risque habituel pour qu'une mutation déterminée se produise pour une bactérie et par génération est de l'ordre de 1 pour 10 milliards. De plus, il existe des mutations réverses ; leur taux est quelquefois plus élevé que celui de la mutation initiale, par exemple, pour les staphylocoques résistants au chloramphénicol.

- La résistance chromosomique se manifeste à des vitesses différentes selon les antibiotiques.

. Parfois tous les mutants qui apparaissent ont d'emblée un niveau de résistance très élevée, bien au-delà des concentrations qui peuvent être obtenues in-vivo 10 000 CMI. Ils sont facilement sélectionnés par le traitement et d'autant plus que le taux de mutation de la bactéries est élevé. On observe pour la Streptomycine vis-à-vis des Entérobactéries, la Novobiocine vis-à-vis des staphylocoques, les Rifamycines, la Fucidine, l'acide Nalidisique.

. Plus souvent, la résistance chromosomique représente un saut discontinu, en plusieurs échelons, vers un état de plus grande résistance. Il se produit des mutations successives et l'on isole des mutants d'un niveau de résistance de plus en plus élevé. Elle s'observe avec de nombreux antibiotiques, les Bêta-Lactamines, les Aminasides, les Macrolides, le Chloramphénicol, les Tétracyclines, les Synergistines, la Lincomycine.

- La résistance par mutation chromosomique possède une spécificité relativement large, celles des antibiotiques d'une même famille.

2° mécanisme de la résistance chromosomique

La résistance chromosomique sélectionne les mutants bactériens adaptés à l'antibiotique et tolérants sa présence dans les milieux où ils se développent. Le mécanisme biochimique de cette tolérance réside souvent dans des modifications physicochimiques de la structure bactérienne, et notamment des :

- modifications de la structure du site d'action de l'anti-

biotique. On sait que le mécanisme d'action de la pénicilline réside dans l'inhibition d'une enzyme, la transpeptidase, qui assure le dernier maillon biochimique de la synthèse de la paroi bactérienne. Les mutants chromosomiques résistants à la pénicilline élaborent une transpeptidase anormale qui, non seulement ne fixe plus la Pénicilline, mais aussi suscite la formation d'une paroi de mauvaise qualité et fragile. La résistance chromosomique aux Aminosides est engendrée par des mutations portant sur leur site d'action, les ribosomes. Les mutants résistants aux aminasides semblent incapables d'élaborer la thiamine (vitamine B 1). Or la déficience de la synthèse en thiamine entraine la perte de la respiration aérobie et les bactéries privées de ce type de respiration sont capables de croître en présence des aminosides, streptomycine par exemple.

- l'absence de pénétration de l'antibiotique dans la bactérie explique aussi certaines résistances chromosomiques. Pour certains germes résistants au Chloramphénicol ou aux Tétracyclines, on a pu constater que les sites d'action, les ribosomes restaient sensibles, mais que l'antibiotique n'y parvenait pas.

3° Conclusion

- en raison de sa rareté, la résistance chromosomique des bactéries reste d'importance mineure en clinique : 10 % seulement des souches résistantes relèvent de ce mécanisme. In-vivo, elle se traduit par un effet initial favorable de l'antibiotique, suivi à plus ou moins brève échéance d'une rechute au cours de laquelle on peut confirmer invitro la résistance du germe. La vitesse du phénomène

dépend du siège de l'infection ; il est très rapide dans les infections urinaires (quelques heures), plus lent dans les septicémies et les infections pulmonaires (quelques jours).

- trois points essentiels résument toute l'importance de ce type de résistance. D'une part, la résistance élevée en un seul échelon, type Streptomycine est toujours dangereuse ; il faut particulièrement la redouter lorsque l'infection s'accompagne d'une intense pullullation microbienne (infection urinaire). D'autre part, nous verrons que les Staphylocoques résistants aux Pénicillines semi-synthétiques et aux Céphalosporines C s'avèrent être des mutants chromosomiques.

Enfin le plus sûr moyen d'éviter l'apparition d'une résistance chromosomique consiste à utiliser une association d'antibiotiques de familles complètement différentes, sans résistance croisée ayant si possible un effet additif ou synergique au point de vue bactéricide.

b) La Résistance Extra-Chromosomique

La résistance due à des facteurs bactériens extra-chromosomiques est d'une importance beaucoup plus grande, elle regroupe environ 90 % des souches résistantes et souvent pluri-résistantes isolées en clinique. Chez les Staphylocoques et les bacilles à gram négatif, les résistances aux Bêta-Lactamines, aux aminosides, aux Macrolides, au Chloramphénicol et aux Tétracyclines relèvent le plus souvent de ce mécanisme.

- Sa connaissance a largement bénéficié des progrès considérables que Jacob et Wollman ont fait accomplir à la

génétique microbienne depuis une dizaine d'années. On s'est aperçu en effet que :

1 l'information génétique qui la détermine est contenue dans des fragments d'ADN extra-chromosomiques, les Plasmides,

2 que ces éléments sont instables - la résistance extra-chromosomique est reversible - et qu'ils peuvent être transmis d'une bactérie résistante à une bactérie sensible, la fréquence de cette contamination pouvant d'ailleurs revêtir parfois un caractère épidémique.

3 enfin que le mécanisme biochimique de la résistance extra-chromosomique repose en général sur la secrétion d'enzymes inhibiteurs.

- quels sont donc les éléments essentiels de la résistance extra-chromosomique ?

a) les Plasmides

Le déterminant génétique de cette résistance est un plasmide c'est à dire un fragment d'ADN siégeant et se repliquant en dehors du chromosome bactérien. Il est désigné sous le terme de facteur de résistance ou Facteur R.

. structure du facteur R

Le facteur de résistance est en fait un élément complexe comportant plusieurs déterminants génétiques, les caractères de résistance et le facteur de transfert.

- à l'heure actuelle, on connaît 6 caractères ou marqueurs de résistance déterminant la résistance aux antibiotiques suivants :

| | | |
|---|---|---|
| A | résistance | à l'Ampicilline |
| S | " | à la Streptomycine |
| K | " | à la Kanamycine et la Néomycine |
| C | " | au Chloramphénicol |
| T | " | aux Tétracyclines |
| Su | " | aux Sulfamides |

Le transfert de la résistance aux antibiotiques comme les Plymyxines C = Colistine, la Gentamycine, l'acide Nalidixique et les Nitrofurannes n'a encore jamais été mis en évidence.

- ces caractères de résistance sont incapables de se transmettre par eux-mêmes. Pour que le transfert ait lieu, il faut que leur soit associé un déterminant génétique complémentaire, le facteur de transfert RTF ou facteur t ,

- les implications pratiques de ces notions fondamentales laissent entrevoir l'expression de cette résistance chez les bactéries sous de multiples aspects. Une bactérie peut posséder la totalité, - souche multirésistante - ou une partie seulement des caractères de résistance. Le facteur de transfert peut être absent ou isolé ; une telle bactérie est incapable de transmettre sa résistance. Elle deviendra contagieuse si les facteurs complémentaires nécessaires à son action lui sont apportés par une bactérie infectante.

. Perte de la résistance

La résistance chromosomique est capable de disparaitre spontanément (ou artificiellement en présence des colorants d'aciidine). On a pu ainsi observer en 1957 la disparition de la résistance des Staphylocoques au

Chloramphénicol, puis plus récemment celle à la Kanamycine. Les bactéries résistantes peuvent perdre la totalité ou plus souvent une partie des caractères de résistance ; cette perte spontanée partielle semble élevée chez les Salmonella, faible chez les Escherichia coli, intermédiaire chez les Shigella.

b) la transmission de la résistance extra-chromosomique

Le facteur de résistance peut être transféré d'une bactérie résistante à une bactérie sensible. La contagion est essentiellement directe, de bactérie à bactérie, chez les bacilles à gram négatif, alors que la contamination des staphylocoques est indirecte, se faisant par l'intermédiaire d'un virus.

- la plupart des souches de Staphylocoques hébergent sans dommage des virus ou bactériophages. Certains vont proliférer à l'intérieur d'une bactérie hôte et former de nouvelles particules virales susceptibles d'infecter d'autres staphylocoques. Parallèlement à l'infectiosité, un bactériophage est capable de transmettre à la bactérie réceptrice certains déterminants génétiques de l'hôte, notamment le facteur de résistance. Ce phénomène nommé transduction explique le transfert chez les Staphylocoques des résistances aux Pénicillines, aux Aminosides, aux Macrolides, au Chloramphénicol et aux Tétracyclines.

Ce transfert n'affecte en général qu'une seule famille d'antibiotique, ou 1 seul caractère de résistance ; il est limité au Staphylocoque.

- la transmission chez les bacilles à gram négatif se fait

le plus souvent par simple contact, par conjugaison entre une bactérie donatrice résistante et une bactérie réceptrice sensible. Comme elle est très rapide et que le facteur de résistance se replique plus vite que le chromosome et indépendamment de lui, on conçoit que la résistance extrachromosomique puisse parfois revêtir un caractère épidémique. Le transfert affecte en général plusieurs caractères de résistance aux familles d'antibiotiques. Il peut s'effectuer entre des espèces nombreuses et variées de bacilles à gram négatif Entérobactéries, Yersinia, Pseudomonas, Vibrions.

c) mécanisme de la résistance extra-chromosomique

Le mécanisme biochimique de la résistance extra-chromosomique repose sur la production d'enzymes par les bactéries résistantes, capables de détruire ou d'inactiver l'antibiotique.

- les βlactamases sont actuellement les plus connues

. ce sont des enzymes qui ouvrent le cycle βlactame et transforment la Pénicilline et les Céphalosporines en acide pénicilloïque et céphalosporoïque inactifs.

. elles sont largement répandues dans le monde bactérien. La plupart des bacilles gram négatifs - Entérobactéries, Pseudomonas - en possèdent ; elles sont intracellulaires et non inductibles. Les Bêta lactamases staphylococciques présentent des caractères différents :

- extracellulaire, elles sont libérées dans le milieu. A partir de Bacillus Céreus on prépare une poudre purifiée utilisée dans les hémocultures.

- inductibles - elles ne sont secrétées qu'en présence de Bétalactamines. La Pénicilline, la Méthicilline et l'Oxacilline sont meilleurs inducteurs que les Céphalosporines.

- leur action lytique est forte sur la benzyl-pénicilline ou l'ampicilline et faible sur les pénicillines semi-synthétiques-méthicilline, oxacilline - et les Céphalosporines C.

- des acétylases et des phosphatases sont impliquées dans l'inactivation du chloramphénicol et des aminasides.

conclusion

Le facteur R est sûrement à l'heure actuelle le problème clé de la résistance bactérienne aux antibiotiques. La fréquence croissante de la résistance extrachromosomique des Staphylocoques ou des Entérobactéries tient à la facilité et à la rapidité de sa transmission d'une bactérie à l'autre. Les principaux réservoirs de souches résistantes sont ceux où la pression de sélection par les antibiotiques est la plus forte. C'est le cas notamment du milieu hospitalier où l'on peut être certain qu'une grande proportion des souches ambiantes de staphylocoques contient ou contiendra le plasmide de la résistance

extra chromosomique aux antibiotiques. Il faut aussi y redouter la contamination des flores complexes, cutanées ou muqueuses des sujets hospitalisés, par des bacilles à gram négatif, hautement résistants comme Pseudomonas aéruginosa. Par ailleurs, le transfert à Salmonella Typhi et à Salmonella paratyphi B de la résistance au Chloramphénicol et à l'ampicilline a pu être observé en France dans quelques cas isolés. Il s'agissait en général de sujets guéris de leur fièvre typhoïde, mais rester porteurs de germes ; les bacilles d'Eberth se sont infectés dans l'intestin et sont devenus résistants. Bien qu'ils n'aient pas déclenché d'épidémies, leur existence représente en elle-même un danger véritable. Un autre réservoir de souches résistantes d'Entérobactéries est constitué actuellement par certains animaux d'élevage, généreusement gavés d'antibiotiques à titre curatif ou prophylactique. En Angleterre, Anderson a clairement montré que la plupart des infections humaines à Salmonella typhi murium résistantes avaient pour origine des épidémies animales survenues dans des élevages où l'on utilisait systématiquement les antibiotiques à titre prophylactique.

Heureusement, des éléments favorables viennent neutraliser les capacités virtuelles de la résistance extra-chromosomique des bactéries aux antibiotiques. D'abord comme le dit Chabbert "toutes les souches bactériennes n'ont pas la même aptitude à recevoir et à exprimer ces résistances transmissibles". De plus, elles peuvent disparaître spontanément, leur caractère épidémique dépend pour une grande part de la pression de sélection qui s'exerce, donc de l'abondance et de la persistance des traitements antibiotiques. Enfin les risques restent encore surmontables parce que la résistance à des antibiotiques comme la Colistine, la Polymyxine, les Furannes ou l'acide nalidixique ne semble pas transférable.

# V - ETUDE DE 1246 SOUCHES BACTERIENNES

Le comportement des espèces bactériennes vis-à-vis de la résistance aux antibiotiques n'est pas uniforme. Toutes les espèces ne semblent pas capables, loin de là, d'acquérir une résistance aux antibiotiques. La plupart y restent régulièrement sensibles même après plusieurs années de traitement ; cette constante explique certainement en partie la régression actuelle des maladies qu'elles engendrent, par exemple : le Streptocoque A ou pyogénes et la scarlatine, Neisseria intracellularis et la méningite à méningocoque, le pneumocoque et la pneumonie franche lobaire aigue de l'adulte sain, Tréponéma pallidum et la Syphilis... De même les agents bactériens des zoonoses (brucellose, Tularémie, Peste, Charbon) n'ont pas acquis de résistance, les animaux en cause n'ayant pas eu en règle l'occasion de se trouver en contact avec l'homme et les antibiotiques.

- la résistance bactérienne aux antibiotiques semble limitée actuellement à un certain nombre d'espèces : Staphylocoque, Streptocoque D, bacilles à gram négatif - Entérobactéries, Pseudomonas, Moraxella, Alcaligénes etc... - dont chacun connaît l'importance croissante en pathologie infectieuse, surtout hospitalière. Nous avons étudié la sensibilité aux différents antibiotiques de 1246 souches bactériennes isolées au laboratoire de Bactériologie du Centre Hospitalier de Caen, depuis environ six mois. On dénombre 392 souches de staphylocoques, 160 pyocyaniques, 315 proteus 235 souches d'Escherichia coli et 144 souches d'Entérobactéries à fermentation butylène-glycol ou VP + (Klebsiella -

Enterobacter - Serratia), isolées de produits pathologiques. Leur sensibilité ou leur résistance sont définies par rapport aux concentrations critiques fixées pour chaque antibiotique, par l'organisation mondiale de la santé en 1969. (pour cette raison toutes les études de la résistance bactérienne aux antibiotiques antérieures à cette date ne peuvent être prises à titre comparatif sans corrections).

1° Staphylocoque

TABLEAU 1

a) Bêta-lactamines

La résistance extrachromosomique des staphylocoques repose sur la production de β-lactamases (pénicillinases) capables de rompre le noyau β-lactame et d'inactiver l'antibiotique.

- la benzyl pénicilline et l'ampicilline sont facilement détruites par la β-lactamase staphylococcique. La résistance à ces deux antibiotiques est instable. Son importance dépend étroitement de l'origine de la souche ; si d'après les études de Chabbert à l'hôpital Pasteur ou de Duval à l'hôpital Cl. Bernard puis à Beaujon, environ les neuf dixièmes des souches parisiennes y sont résistantes, la situation caennaise semble nettement plus favorable puisque nous n'observons que 15 % de résistance, la majorité 72 % des staphylocoques ayant une sensibilité intermédiaire, c'est à dire pouvant être atteints par une augmentation des doses par voie générale, par un traitement local ou dans certaines circonstances de concentrations physiologiques de l'antibiotique.

- les pénicillines semi-synthétiques - méthicilline,

**392**

STAPHYLOCOQUES

# CHU DE CAEN

## LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE

AOUT 1969 JANVIER 1970

| POURCENTAGE | SENSIBLE | INTERMEDIARE | RESISTANT | | SENSI | INTER | RESIST |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PENICILLINE | 13 | 72 | 15 | ERYTHROMYCINE | 61 | 4 | 35 |
| METHICILLINE | 73 | 19 | 8 | SPIRAMYCINE | 71 | 17 | 12 |
| CEPHALOTHINE | 96 | 3 | 1 | LINCOMYCINE | 77 | 6 | 17 |
| CEPHALORIDINE | 88 | 12 | 0 | PRISTINAMYCINE | 94 | 5 | 0 |
| STREPTOMYCINE | 21 | 41 | 38 | VIRGINIAMYCINE | 94 | 6 | 0 |
| KANAMYCINE | 36 | 48 | 16 | NOVOBIOCINE | 86 | 14 | 0 |
| GENTAMYCINE | 31 | 68 | 1 | FUCIDINE | 89 | 11 | 0 |
| CHLORAMPHENICOL | 49 | 44 | 7 | RIFAMYCINE SV | 97 | 3 | 0 |
| TETRACYCLINES | 37 | 12 | 51 | RIFAMPICINE | 99 | 1 | 0 |

TABLEAU 1

oxacilline - et les céphalosporines C - céphalothine, céphaloridine - sont très facilement hydrolisées par les β-lactamases staphylococciques. Ces antibiotiques sont donc actifs sur les staphylocoques producteurs de pénicillinase dans la mesure où ceux-ci ne possèdent pas une résistance chromosomique aux β-lactamines. La sélection de tels mutants résistants est moins fréquente et plus grave. Elle explique les échecs thérapeutiques des staphylococcies sévères traitées par les pénicillines semi-synthétiques ou les céphalosporines C. La résistance chromosomique des staphylocoques se fait en plusieurs échelons. Les premiers mutants sélectionnés sont dits hétérogènes - mutant Rh - car in vitro, seule une faible proportion d'entre eux est capable d'exprimer sa résistance dans des conditions normales de croissance sous forme d'une culture bactérienne en présence de l'antibiotique ; la majorité des mutants exige pour leur culture un milieu de forte pression osmotique équilibrant la fragilité de leur paroi défectueuse. A partir des mutants Rh pourront apparaître d'autres mutants, de résistance encore plus forte, dits mutants RO ou résistants homogènes.

En pratique les souches résistantes à la méthicilline - oxacilline ou aux céphalosporines sur l'antibiogramme normal sont essentiellement des mutants RO. Comme on le sait, ces mutants RO sont rares et s'avèrent moins résistants aux Céphalosporines C, 1 %, qu'à la méthicilline 8 %. Nous ne tenons pas compte ici des mutants Rh ; leur importance est pourtant plus grande car, nécessitant des techniques spéciales pour être mis en évidence, ils passent en général inaperçus en vitro en donnant l'illusion - d'une antibiothérapie efficace.

b) Aminosides

. La résistance des staphylocoques aux aminosides répond aussi aux deux types biologiques de la résistance.

- la résistance extrachromosomique est la plus fréquente. Elle s'exerce soit vis-à-vis de la Streptomycine, soit contre l'ensemble des autres antibiotiques du groupe - Kanamycine, Néomycine, etc... sauf la Gentamycine pour laquelle il n'existe pas semble-t-il de résistance de ce type. L'élément extra-chromosomique responsable de la résistance au groupe de la Kanamycine tend à disparaître à une haute fréquence.

- la résistance chromosomique fournit deux types de mutants staphylococciques, soit des :

- mutants résistants à la Streptomycine, de niveau très élevé.

- soit des mutants résistants à des degrés divers à l'ensemble des aminosides, y compris la Gentamycine. Ces bactéries ont pu être isolées de septicémies ou d'endocardites staphylococciques traitées par les β-lactamines et les aminosides. Elles tendent spontanément à muter à nouveau vers le type originel, ce sont des mutants défectifs.

. l'observation de nos résultats confirme bien ces données, et l'on peut retenir que dans l'ensemble

- les staphylocoques sont sensibles aux aminosides. 21 % à la Sm, 36 % à la Kana, 31 % à la Gentamycine, la majorité des souches ayant une sensibilité intermédiaire, ce qui équivaut presque à une résistance puisque l'on sait que la posologie des antibiotiques de ce groupe ne peut être augmentée sans risques.

- que le très faible pourcentage 1 % de résistance à la Gentamycine confirme sa nature chromosomique ; enfin que la Streptomycine semble peu active et ceci d'autant plus que les staphylocoques résistants sont en général d'un niveau élevé

c) Le Chloramphénicol

La résistance des staphylocoques au chloramphénicol est du type extrachromosomique et de niveau assez élevé. Comme avec le groupe de la Kanamycine, la plasmide responsable de la résistance au chloramphénicol est capable de disparaître spontanément à haute fréquence. Pour cette raison, le pourcentage de résistance doit rester pratiquement constant 7 % contre 49 % de souches sensibles.

d) Tétracyclines

Il s'agit d'une résistance extrachromosomique croisée entre tous les antibiotiques de ce groupe. In-vitro, elles semblent peu actives sur les staphylocoques, puisque nous notons 51 % de souches résistantes, et 12 % d'intermédiaires.

e) Macrolides et apparentés : Synergistines et Lyncomycine

- la résistance des staphylocoques aux antibiotiques de ce groupe est du type extrachromosomique. Il y a dans l'ensemble peu de résistance et de souches intermédiaires ; les staphylocoques s'avèrent in-vitro, assez sensibles aux macrolides - 61 % à l'Erythromycine, 71 % à la Spiramycine - à la Lincomycine 77 %, et même très sensibles aux Synergistines : 94 %.

- il faut noter que l'Erythromycine et l'Oléandomycine sont

capables d'avoir un effet antagoniste à l'action bactériostatique de la Spiramycine, Kitasamycine, Lincomycine.

f) Novobiocine, Fucidine et Rifamycine

avec ces trois antibiotiques, on observe une résistance chromosomique en un seul échelon et non croisée. Nous n'avons pas observé de souches résistantes ; elles sont en effet très rares, mais leur sélection est rapide, en quelques jours, car le taux de mutation est élevé. Dans l'ensemble la sensibilité in-vitro est très bonne.

2° Streptocoques

Le problème de la résistance des Streptocoques aux antibiotiques n'affecte pas l'espèce principale du germe, Streptocoque pyogènes ou Streptocoque A de Lancefield qui reste sensible à la majorité des antibiotiques utilisés. Il concerne plutôt les Streptocoques du groupe D dont le plus fréquent est l'Entérocoque.

- les Streptocoques D sont inhibés par des concentrations très élevées des différentes β-lactamines et aminosides, et de faibles quantités de Tétracyclines, Macrolides et Synergistines. L'effet bactéricide des concentrations humorales de ces trois dernières familles est toujours faible ou modéré ; leur association à des β-lactamides est nettement antagoniste. (Ils sont actifs sur la synthèse des protéines).

Seule l'association à concentration élevées d'une β-lactamine avec un aminoside à un effet bactéricide fort, type synergique sur les Streptocoques D.

- ils provoquent fréquemment des infections urinaires ; comme les antibiotiques agissent rapidement en milieu urinaire, l'antibiogramme suffit, en pratique, à ajuster la

thérapeutique anti-microbienne. Par contre, dans les endocardites, les méningites ou les septicémies à Streptocoques D, il est absolument indispensable d'étudier l'effet bactéricide des Pénicillines, Streptomycine, Erythromycine, et Tétracyclines et de leurs associations.

3° Entérobactéries

- avec les Entérobactéries, le problème du mécanisme de la résistance bactérienne aux antibiotiques est loin d'être aussi clairement défini que pour le Staphylocoque, on connaît assez bien le mécanisme général de la résistance extrachromosomique et la transmission du facteur de résistance d'une bactérie résistante à une bactérie sensible, mais on est incapable pour l'instant d'expliquer pourquoi des espèces microbiennes aussi semblables sur le plan bactériologique, antigénique et biochimique, différent autant sur le plan de leur sensibilité aux antibiotiques ; pourquoi, par exemple, les Salmonella ou les Shigella ont un spectre de sensibilité pratiquement constant tandis que les Escherichia coli ou les Proteus varient autant que le lieu d'origine de la souche ?

- en fait, la fréquence des souches résistantes est le seul élément dont on puisse disposer en pratique. Cette fréquence dépend étroitement du lieu d'origine de la souche ; il n'existe aucun schéma général valable d'activité antibactérienne des antibiotiques sur les entérobactéries. Hormis les espèces stables de Salmonella et de Shigella, toutes les souches d'Escherichia coli, du groupe Klebsiella Entérobacter, Serratia, de Proteus, isolées d'un produit pathologique sont justiciables d'un antibiogramme.

- l'étude de 699 antibiogrammes effectués depuis le mois

d'août 1969 sur des souches caennaises de Protéus, d'Escherichia Coli et d'Entérobactéries VP + isolées de produits pathologiques fournit des résultats intéressants.

a) tout d'abord, et contrairement à ce qui est souvent affirmé, ces espèces demeurent globalement assez sensibles in-vitro aux antibiotiques classiquement actifs sur les bacilles à gram négatif, et notamment,

| | | |
|---|---|---|
| ◦ pour Escherichia coli | - à l'Ampicilline | : 64 % |
| | - à la Céphaloridine | : 74 % |
| | - à la Kanamycine | : 61 % |
| et surtout | - à la Colistine | : 95 % |
| ◦ pour les Proteus | - à l'Ampicilline | : 73 % |
| | - aux Céphalosporines | : |
| | - Céphalotine | : 73 % |
| | - Céphaloridine | : 61 % |
| | - à la Streptomycine | : 66 % |
| | - à la Kanamycine | : 75 % |
| | - au Chloramphénicol | : 63 % |

◦ Les entérobactéries VP + (Klebsiella, Entérobacter, Serratia) sont dans l'ensemble beaucoup moins sensibles à ces antibiotiques. Seule la Colistine s'avère efficace avec 67 % de souches sensibles la majorité des espèces possède une sensibilité intermédiaire et notamment à la Gentamycine 83 %, et à la Streptomycine 63 %

Tableaux II, III et IV

b) D'autre part, l'observation de la répartition des populations bactériennes en fonction de leurs diverses concentrations minimales inhibitrices fournit des précisions

complémentaires.

Bêta-lactamines Figures 1, 2 et 3

- les Escherichia coli et les Proteus se distribuent vis à-vis des Bêta-lactamines en deux populations distinctes, l'une prépondérante de bactéries sensibles, l'autre plus faible de souches résistantes. Le niveau ou mode de résistance fourni par la concentration minima inhibitrice de la majorité des souches résistantes apparaît très voisin pour chacun d'eux. Ampicilline 64 mcg/ml, Céphalosporines 128 mcg/ml. Il n'en est pas de même du niveau ou mode de sensibilité (exprimé par la concentration minima inhibitrice de la majorité des souches sensibles). Excepté, pour la Céphaloridine où il est identique, 2 mcg/ml, le niveau de sensibilité est plus élevé chez les Proteus que chez les Escherichia coli où le mode approche la concentration critique inférieure de 2 mcg/ml pour l'Ampicilline et de 4 mcg/ml pour la Céphalothine. Autrement dit, s'il existe moins de Proteus sensibles à ces deux antibiotiques que d'Escherichia coli, comme le montre la surface inscrite dans ces courbes, leur sensibilité est beaucoup plus grande ; ils seront donc plus facilement accessibles à cette thérapeutique.

- Les Entérobactéries VP + se répartissent en trois populations distinctes : deux de sensibilité intermédiaire à l'Ampicilline avec des modes de 4 et 16 mcg/ml, une résistante ; et une sensible (mode inférieur à 4 mcg/ml) une intermédiaire (mode égal à 8 mcg/ml) et une résistante aux Céphalosporines. Ces résultats confirment la différenciation bactériologique des Entérobactéries VP + en trois genres bactériens distincts : Klebsiella, Entérobacter et Serratia. Ce dernier est dans l'ensemble plus résistant aux antibio-

tiques que les deux autres dans lesquels les Klebsiella s'avèrent en général plus sensibles.

Aminosides Figures 4, 5 et 6

- Streptomycine et Kanamycine. Les Proteus sont plus sensibles quantitativement et qualitativement que les Escherichia coli à ces antibiotiques. A la concentration minima inhibitrice de 2 mcg/ml, on trouve 32 % de Proteus et 15 % d'Escherichia sensibles à la Streptomycine et 59 % de Proteus, 26 % d'Escherichia à la Kanamycine ; d'autre part, le mode de sensibilité des Proteus est de 2 mcg/ml alors que celui des Escherichia atteint la zone intermédiaire avec 4 mcg/ml, valeur de la concentration critique inférieure. Les Entérobactéries VP + se répartissent en populations d'égale importance mais de nombre différent selon l'antibiotique ; un groupe de sensibilité intermédiaire, mode 8 mcg/ml, et un de souches résistantes, mode 128 mcg/ml, pour la Streptomycine ; un sensible, mode 2 mcg/ml, un intermédiaire, mode 8 mcg/ml et un résistant, mode 128 mcg/ml pour la Kanamycine.

- Gentamycine. La répartition des concentrations minima inhibitrices des populations bactériennes de Proteus et d'Escherichia coli vis-à-vis de la Gentamycine est très superposable ; leurs niveaux de sensibilité se confond à la concentration critique inférieure de 2 mcg/ml. Une population plus réduite d'Entérobactéries VP + possède le même mode ; l'autre groupe à un mode de 8 mcg/ml, voisin de la concentration critique supérieure.

Chloramphénicol Figure 7

Les Escherichia coli, les Proteus et les entérobactéries

VP + sont dans l'ensemble répartis en deux populations. L'une de bactéries sensibles, mais dont le mode, de 4 mcg/ml pour les Escherichia et les VP +, atteint la zone intermédiaire avec les Proteus ; l'autre de germes résistants avec un mode de 64 mcg/ml.

Tétracyclines Figure 8

On observe une grande résistance des Proteus dont le mode atteint 64 mcg/ml. Les Escherichia coli se répartissent en deux groupes. Le niveau de sensibilité de la population dominante est faible puisque son mode correspond à la concentration critique inférieure (2 mcg/ml) ; l'autre groupe est franchement résistant.Seule une des trois populations d'entérobactéries VP + s'avère sensible aux Tétracyclines avec un mode de 1 mcg/ml.

Colistine Figure 9

Les techniques de diffusion en gélose s'adaptant mal à la Colistine, les concentrations minima inhibitrices retenues restent approximatives. Néanmoins l'observation de leurs résultats confirme assez bien la grande sensibilité des Escherichia coli à la Colistine et la résistance importante des Proteus à cet antibiotique. Les Entérobactéries VP + se répartissent en 2/3 de souches sensibles, et 1/3 de bactéries résistantes.

4° Pseudomonas aéruginosa et les autres bacilles gram négatifs

- le problème de la résistance aux antibiotiques du bacille Pyocyanique est en fait celui de tous ces bacilles à gram négatifs, pluri résistants : Alcaligènes, Moraxella,

Acinétobacter, Xanthomonas - responsables de ce que l'on appelle de l'hospitalisme infectieux.

- par rapport aux premières études que nous avions menées en 1967-1968, sur la sensibilité de Pseudomonas aéruginosa aux antibiotiques, la situation n'a guère évolué. Le bacille pyocyanique :

. résiste totalement aux β-lactamines actives sur les germes gram négatif, et aux Tétracyclines.

. la sensibilité aux aminosides et au chloramphénicol est faible. Il n'y a pratiquement pas de souches sensibles ; la plupart sont intermédiaires - 69 % Kanamycine, 83 % Gentamycine, 64 % Chloramphénicol -

. seule la Colistine demeure extrêmement active : 96 % Il n'y a que 4 % de souches résistantes. Ce taux est faible par rapport à la dissémination actuelle du germe à l'hopital de Caen et de l'utilisation fréquente de la Colistine. C'est la confirmation de l'absence du transfert de la résistance à cet antibiotique et même de l'absence de toute résistance extrachromosomique.

| 235 ESCHERICHIA COLI | C H U de Caen<br>Laboratoire de Bactériologie<br>AOUT 1969 JANVIER 1970 | | |
|---|---|---|---|
| POURCENTAGE | SENSIBLE | INTERMEDIAIRE | RESISTANT |
| AMPICILLINE | 64 | 15 | 21 |
| CEPHALOTHINE | 58 | 34 | 8 |
| CEPHALORIDINE | 74 | 16 | 10 |
| STREPTOMYCINE | 39 | 54 | 7 |
| KANAMYCINE | 61 | 31 | 8 |
| GENTAMYCINE | 30 | 69 | 1 |
| CHLORAMPHENICOL | 59 | 21 | 20 |
| TETRACYCLINES | 34 | 31 | 35 |
| COLISTINE | 95 | 0 | 5 |

TABLEAU 2

| 315 PROTEUS | CHU DE CAEN<br>LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE<br>AOUT 1969 - JANVIER 1970 | | |
|---|---|---|---|
| POURCENTAGE | SENSIBLE | INTERMEDIAIRE | RESISTANT |
| AMPICILLINE | 73 | 7 | 20 |
| CEPHALOTHINE | 73 | 10 | 17 |
| CEPHALORIDINE | 61 | 18 | 21 |
| STREPTOMYCINE | 66 | 24 | 10 |
| KANAMYCINE | 75 | 18 | 7 |
| GENTAMYCINE | 34 | 65 | 1 |
| CHLORAMPHENICOL | 63 | 28 | 9 |
| TETRACYCLINES | 5 | 18 | 77 |
| COLISTINE | 12 | 0 | 88 |

TABLEAU 3

| **144 VP+**<br>49 *Klebsiella*<br>89 *Enterobacter*<br>6 *Serratia*<br>pourcentage | CHU de Caen<br>Laboratoire de Bacteriologie<br>aout 1969 – janvier 1970<br>sensible | intermediaire | resistant |
|---|---|---|---|
| Ampicilline | 4 | 48 | 48 |
| Cephalothine | 28 | 24 | 48 |
| Cephaloridine | 22 | 22 | 56 |
| Streptomycine | 13 | 63 | 24 |
| Kanamycine | 30 | 48 | 22 |
| Gentamycine | 14 | 83 | 3 |
| Chloramphenicol | 36 | 33 | 31 |
| Tetracyclines | 26 | 39 | 35 |
| Colistine | 67 | 0 | 33 |

TABLEAU 4

| 160 PSEUDOMONAS AERUGINOSA | C H U de Caen<br>Laboratoire de Bactériologie<br>aout 1969 – janvier 1970 | | |
|---|---|---|---|
| POURCENTAGE | SENSIBLE | INTERMEDIAIRE | RESISTANT |
| AMPICILLINE | 1 | 4 | 95 |
| CEPHALOTHINE | 2 | 1 | 97 |
| CEPHALORIDINE | 1 | 4 | 95 |
| STREPTOMYCINE | 7 | 35 | 58 |
| KANAMYCINE | 2 | 69 | 29 |
| GENTAMYCINE | 4 | 83 | 13 |
| CHLORAMPHENICOL | 1 | 64 | 35 |
| TETRACYCLINES | 1 | 39 | 60 |
| COLISTINE | 96 | 0 | 4 |

TABLEAU 5

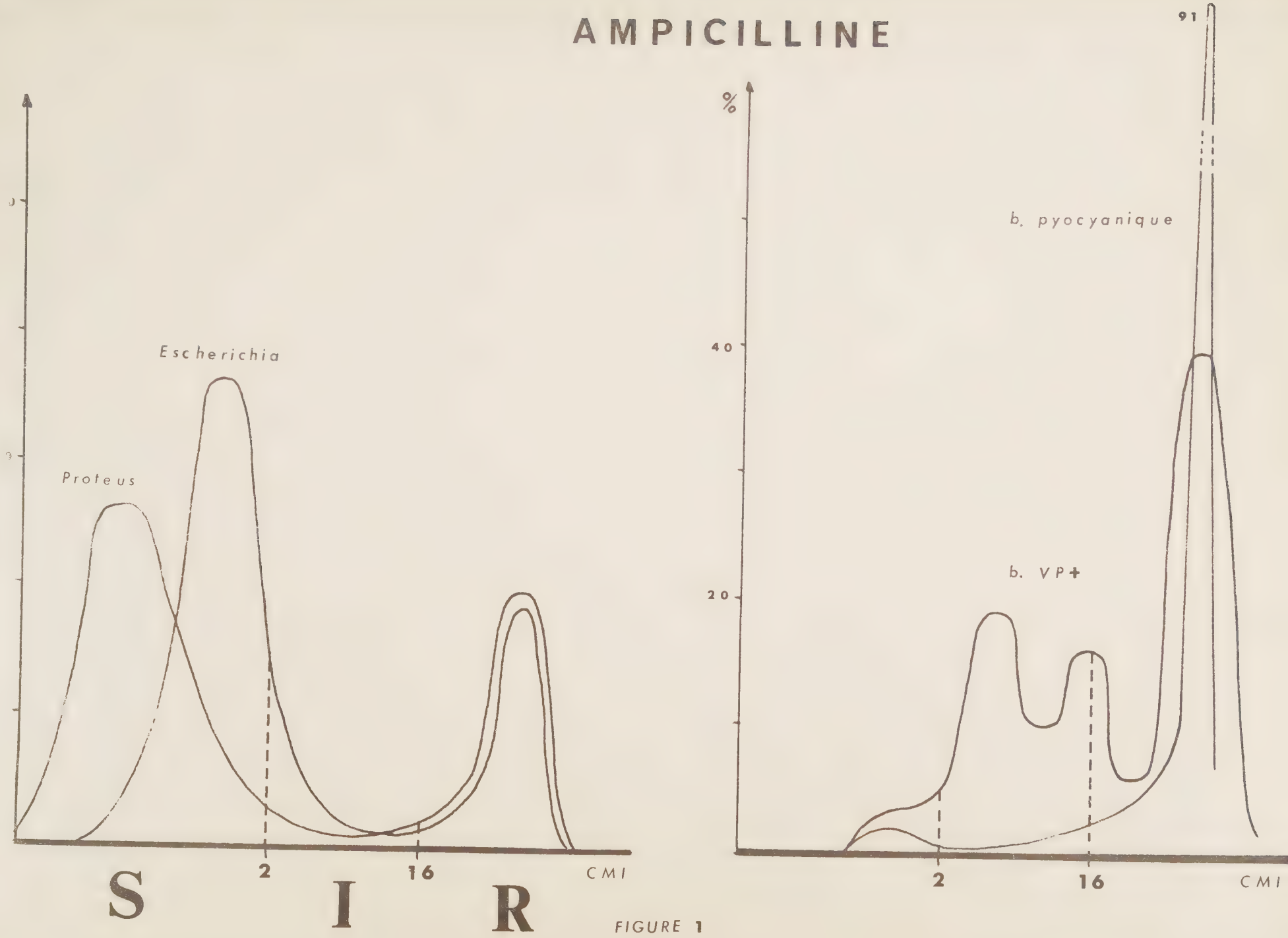

AMPICILLINE
%
91
40
20
b. pyocyanique
b. VP+
Escherichia
Proteus
2
16
CMI
S
I
R
2
16
CMI

FIGURE 1

# CEPHALOTHINE

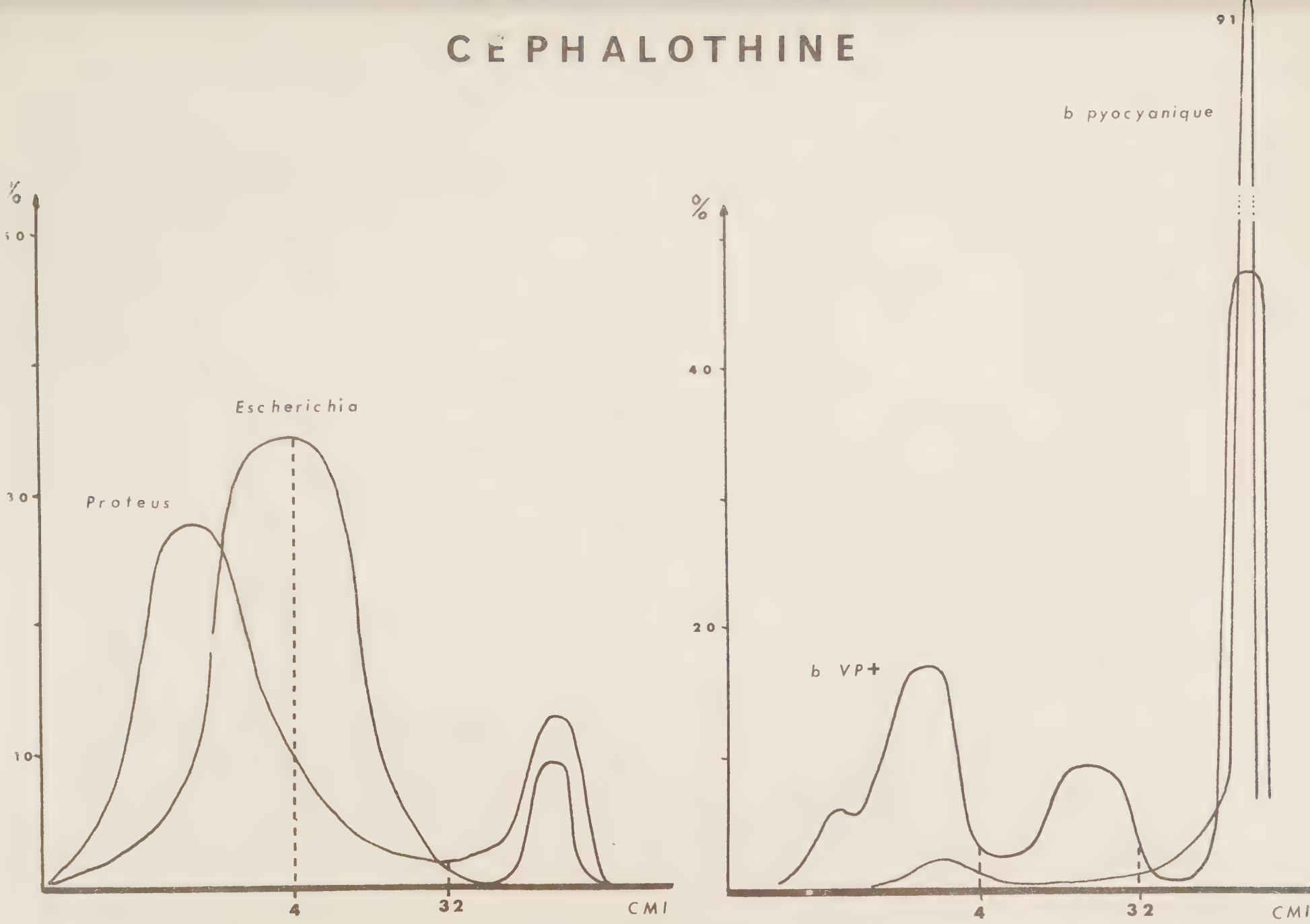



FIGURE 2

# CEPHALORIDINE

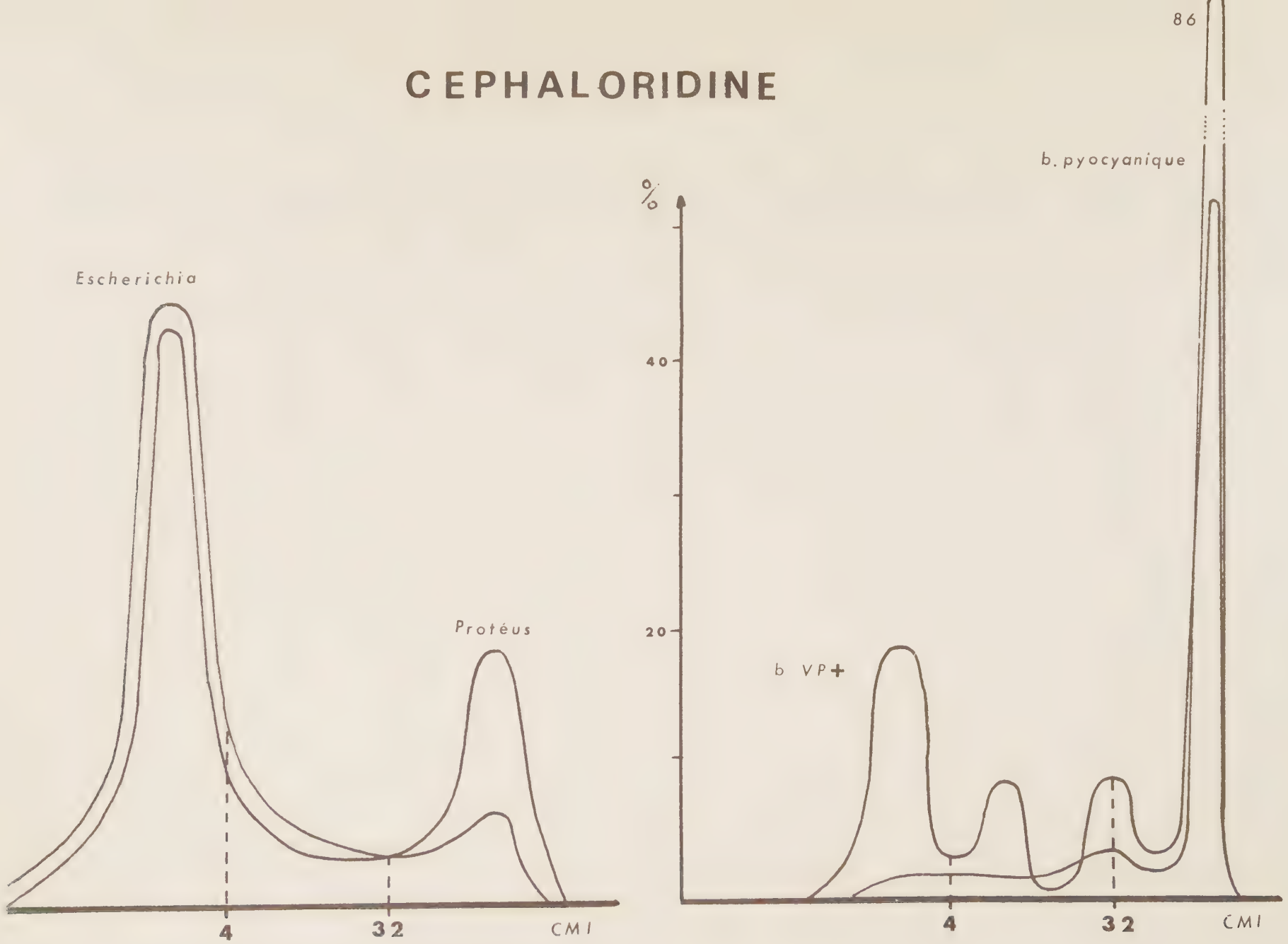



FIGURE 3

# STREPTOMYCINE

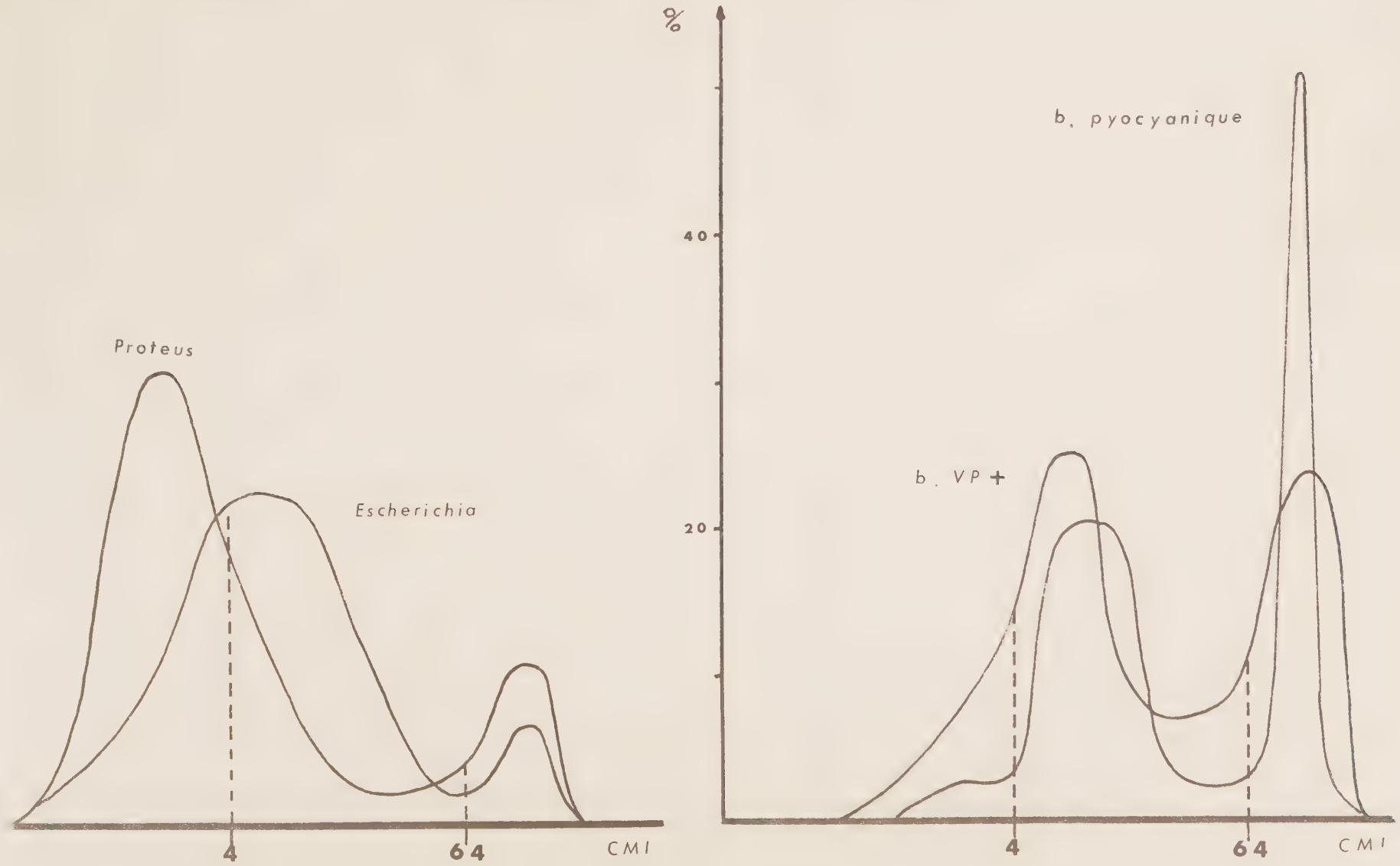



FIGURE 4

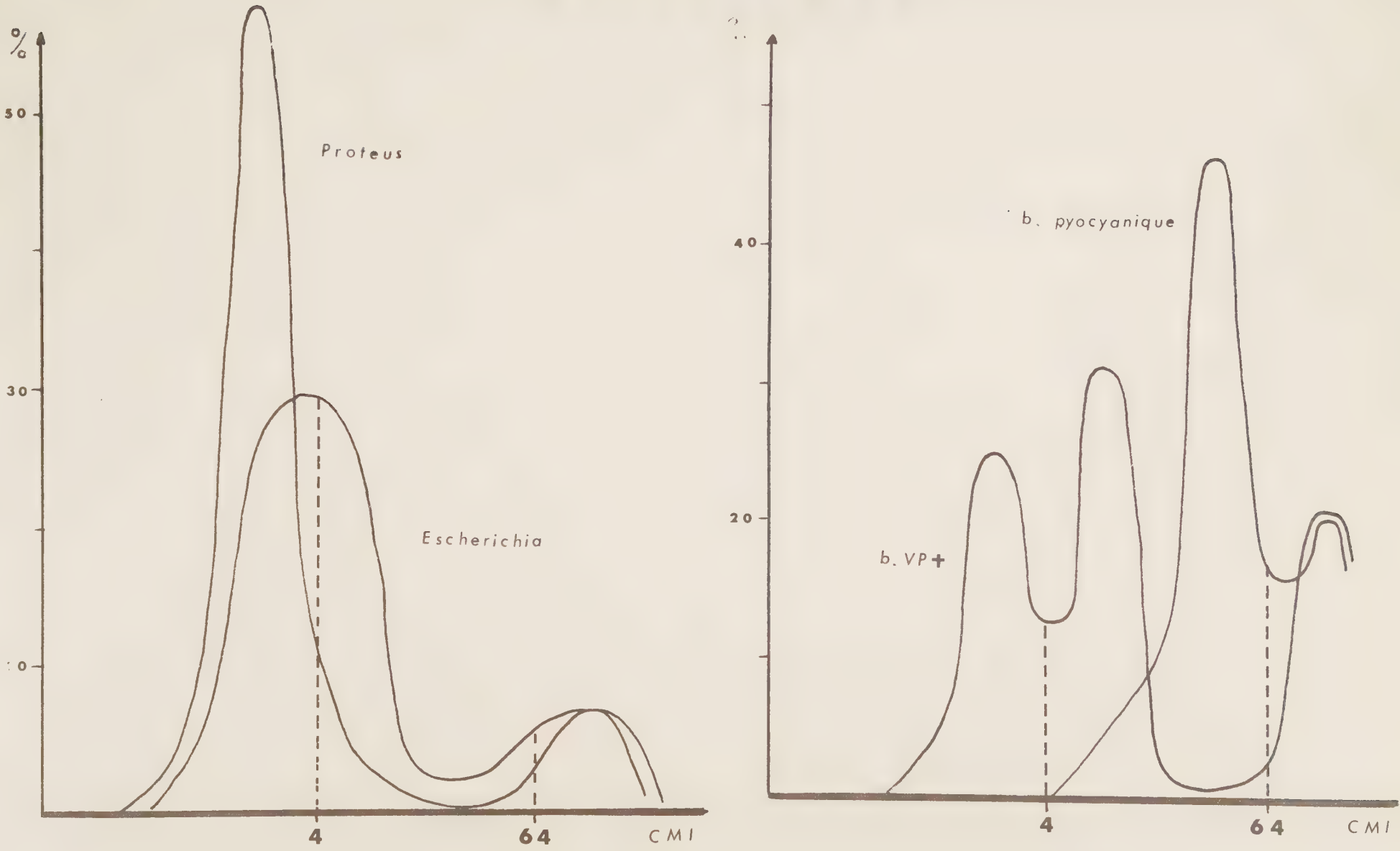
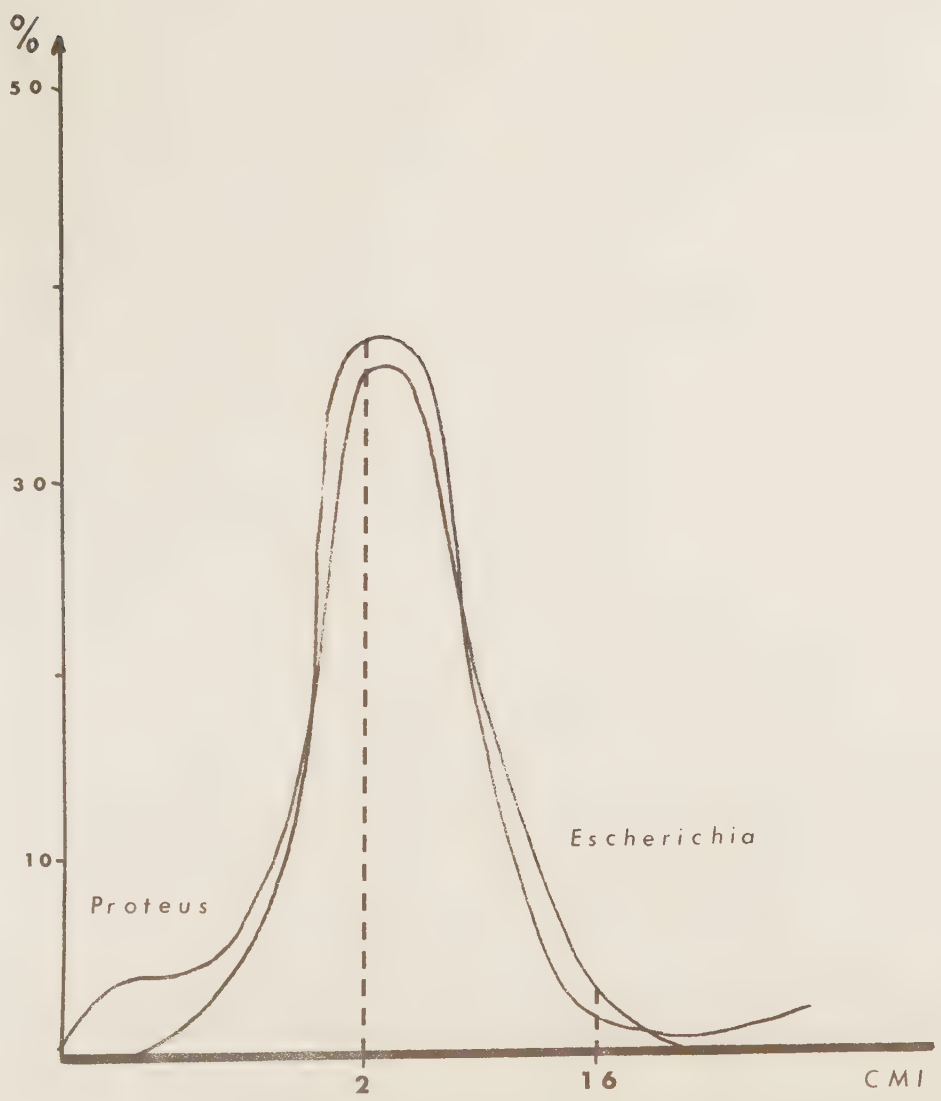

KANAMYCINE
%
50
30
10
Proteus
Escherichia
4
64
CMI
40
20
b. pyocyanique
b. VP+
4
64
CMI

FIGURE 5

# GENTAMYCINE



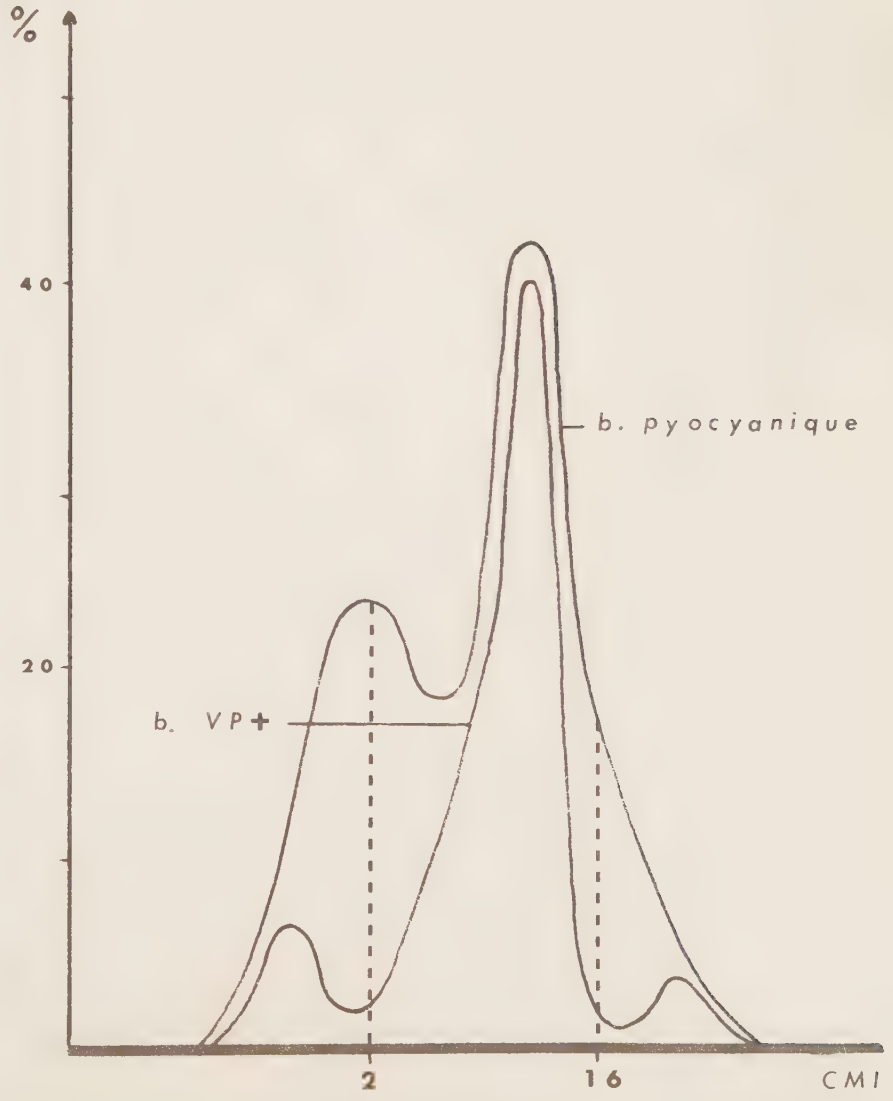




FIGURE 6

# CHLORAMPHENICOL

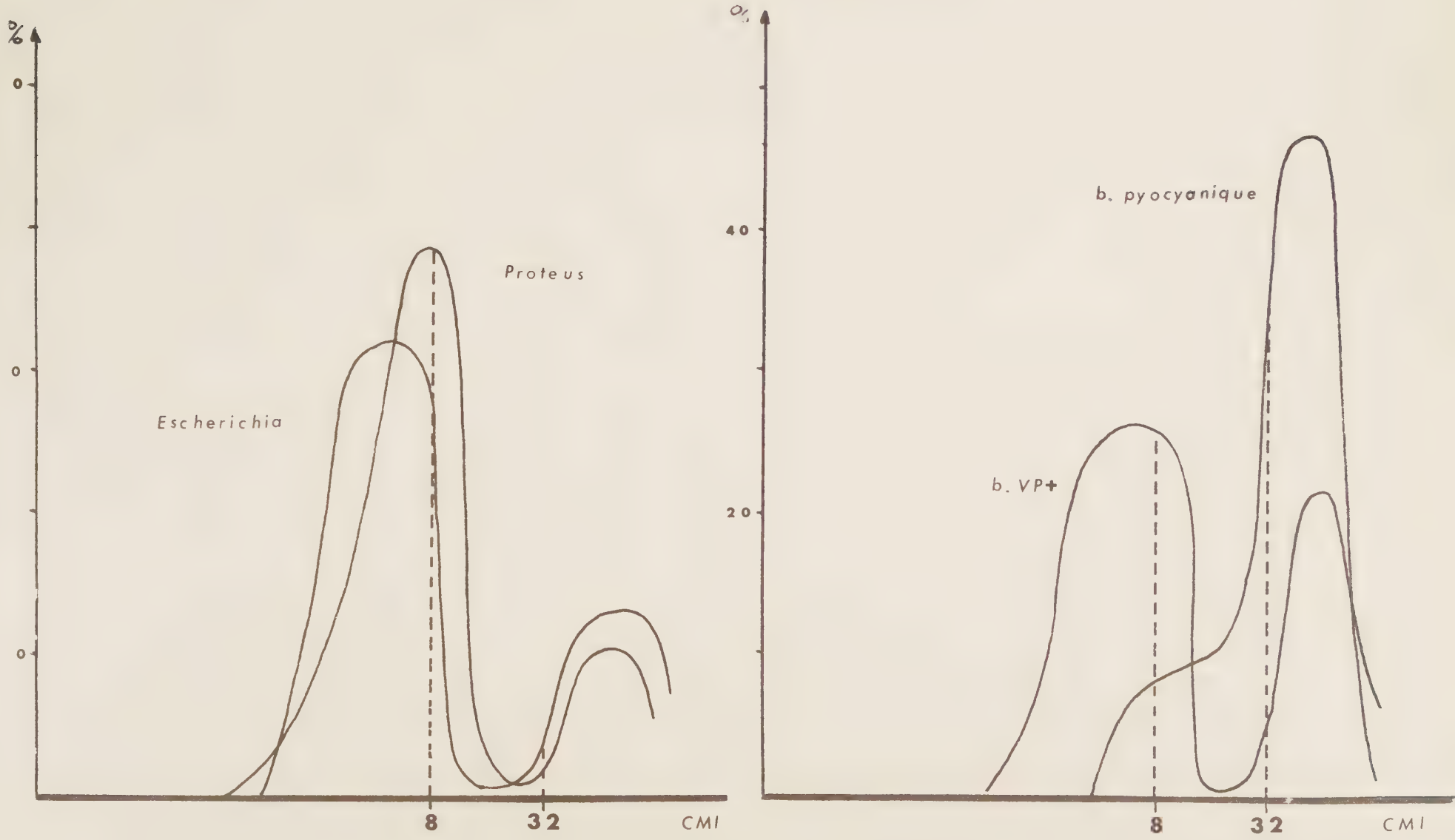



FIGURE 7

# TETRACYCLINES

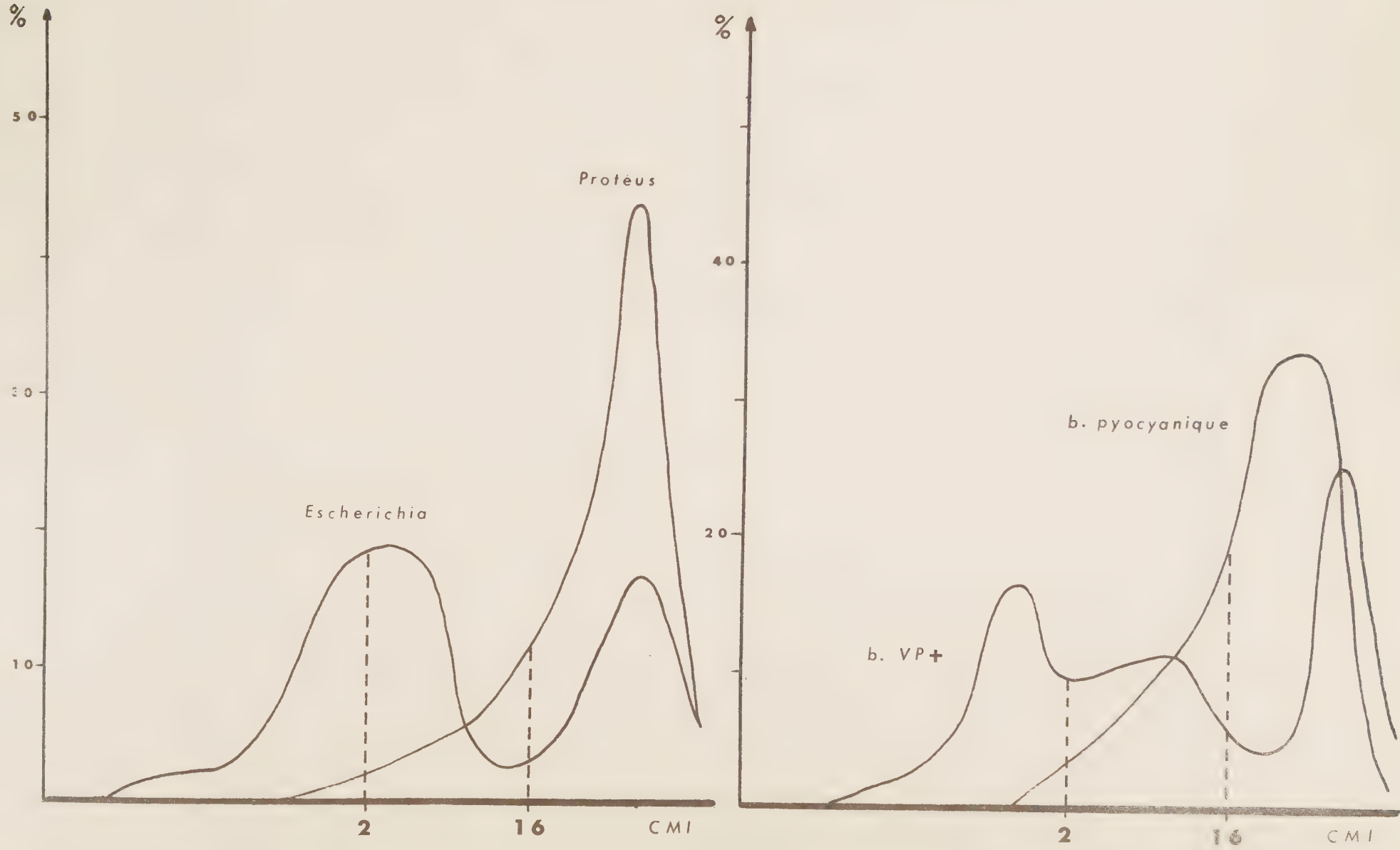



FIGURE 8

# COLISTINE

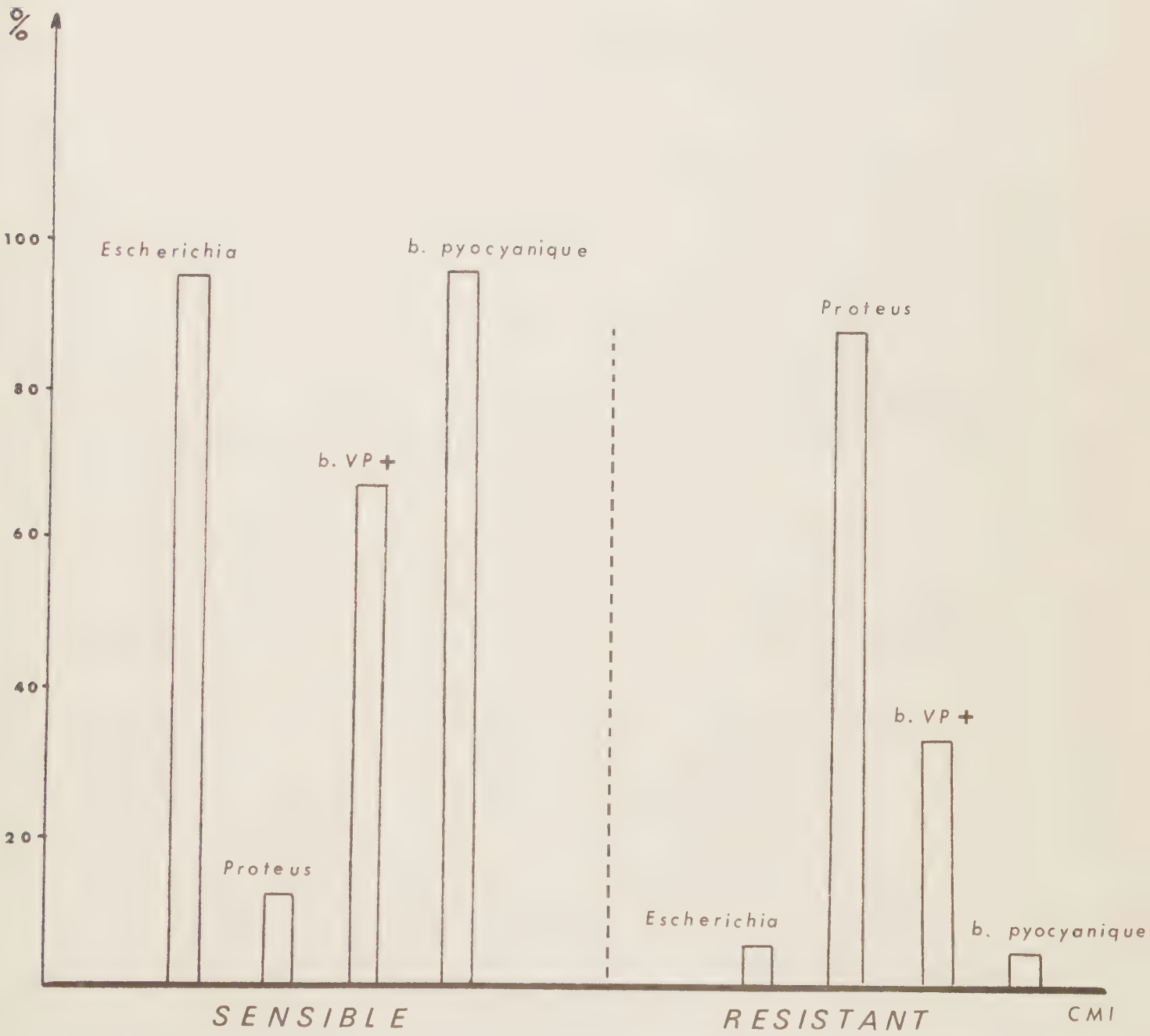
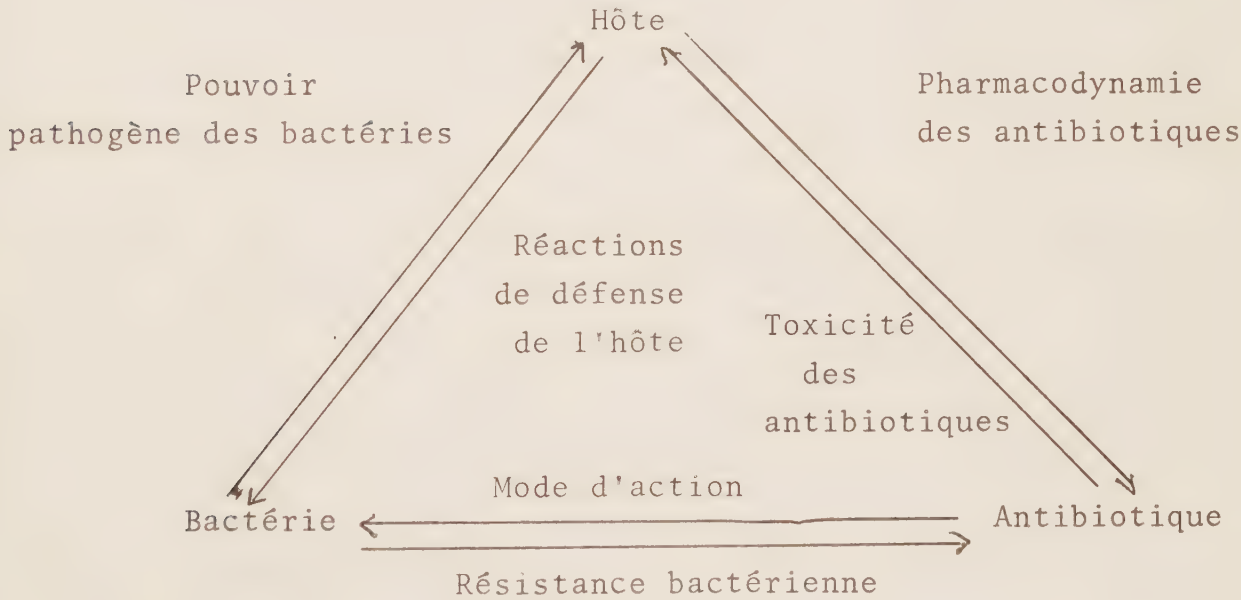



FIGURE 9

## Conclusion : LA RESISTANCE BACTERIENNE IN-VIVO

Il arrive parfois, qu'en dépit d'une antibiothérapie rigoureusement adaptée aux données de l'antibiogramme, le traitement anti-bactérien s'avère inefficace. Bien sûr, la distinction entre antibiotiques bactériostatiques et antibiotiques bactéricides apparaît à ce sujet d'une importance capitale.

Cependant, les résultats de l'antibiothérapie dépendent aussi des interactions complexes entre l'hôte, l'agression bactérienne et l'antibiotique. Et dans l'étude de ces discordances entre les résultats observés in-vitro et ceux obtenus in-vivo, il nous paraît important de retenir deux groupes de facteurs pouvant influencer et limiter l'effet curatif des substances bactériennes : les premiers sont liés à l'action de l'hôte sur l'antibiotique, les seconds dépendent directement de la bactérie.



I° Facteurs liés à l'action de l'hôte sur l'antibiotique

Pour qu'un traitement soit efficace, il est bien sûr nécessaire que l'antibiotique se trouve au niveau du germe responsable, à une concentration suffisante, au moins égale à celle fournie in-vitro par les disques d'antibiogramme.

- ceci dépend d'abord des propriétés pharmacodynamiques de l'antibiotique chez l homme. Dans le sang, une inactivation partielle de l antibiotique, par fixation sur les protéines sériques est fréquente. On connaît le haut degré de liaison : 85 % des pénicillines résistantes à la pénicillinase et stables en milieu acide (type oxacilline, cloxacilline), des chlortétracyclines 70 %, de la novobiocyne ou de la fucidine 95 %. En outre, dans l'organisme, les antibiotiques sont en général, progressivement dégradés : 20 à 50 % sont ainsi plus ou moins rapidement métabolisés mais surtout le chloramphénicol 80 % et la novobiocine 90 % Enfin, la diffusion de l'antibiotique est inégale d'un tissu à l autre et variable selon son type ; ainsi par exemple elle apparaît toujours plus faible dans l'expectoration ou les plèvres, que dans le paranchyme pulmonaire, dans les méninges saines que lors de leur inflammation.

- dans les tissus pathologiques, malgré des taux sériques corrects, un certain nombre de facteurs locaux peuvent limiter l'efficacité de l'antibiothérapie. C'est le cas notamment des foyers infectieux, bien circonscrits par la réaction inflammatoire ; la concentration de l'antibiotique y est souvent insuffisante, faute de pénétration correcte et la défense cellulaire inefficace, puisque les cellules phagocytaires nécrosées sont inopérantes. Autre exemple, celui de la colistine dans les suppurations. De

même qu'elle s'absorbe sur les membranes des bactéries avant de les lyser une fraction importante de colistine peut par un mécanisme analogue se fixer sur les innombrables membranes cellulaires rencontrées dans les suppurations urinaires ou trachéo-bronchiques ; or seule la partie libre est bactériologiquement active.

2° Le deuxième groupe de facteurs dépend directement de la bactérie.

- les antibiotiques bactéricides ont une efficacité thérapeutique supérieure à celle des antibiotiques bactériostatiques, puisque pour obtenir la guérison, la majorité, sinon toutes les bactéries ayant envahi les tissus doivent être détruites. Ils présentent cependant le gros inconvénient de n'agir que sur les bactéries en phase de croissance active. Ainsi, par exemple dans la zone périphérique oedémateuse d'un foyer pneumococcique où les germes se multiplient rapidement, la pénicilline provoque une lyse quasi totale des pneumocoques ; dans la partie centrale de la lésion au contraire, où la multiplication pneumococcique est très faible, on n'observe guère de bactéricidie et ce sont les cellules phagocytaires qui jouent le rôle majeur dans la destruction des bactéries.

- dans certaines maladies, comme la Tuberculose, la Brucellose, la Fièvre Typhoïde qui sont occasionnées par des bactéries capables de survivre de longues périodes dans les cellules phagocytaires, l'effet curatif de l'antibiothérapie n'est schématiquement pas aussi rapide et aussi sûr que dans la majorité des maladies bactériennes où les germes sont extracellulaires, même lorsque les agents agresseurs sont hautement sensibles aux antibiotiques in-vitro. Ceci est vraisemblablement lié au fait que la localisation

intracellulaire des bactéries suppose un état de vie végétative et de métabolisme ralenti dont témoignent d'ailleurs la nature chronique des affections, l'existence fréquente de porteurs et cette incapacité quasi totale d'action bactéricide.

- enfin des études récentes de Chabbert ont montré que la population bactérienne au niveau des foyers infectieux est hétérogène et qu'en dépit de tests de sensibilité favorables in vitro, il existe des bactéries différentes des bactéries normales sur lesquelles les antibiotiques n'agissent pas comme sur une bactérie normale, ce qui peut expliquer leur persistance et les échecs thérapeutiques. Les bactéries ainsi persistant au niveau d'un foyer peuvent être au moins de 3 types .

. des survivants de hasard ce sont des bactéries normales qui ont échapé à l'action de l'antibiotique par le seul fait du "hasard",

. des bactéries au repos ou âgées, en fin de croissance ou à croissance stoppée, ou en surpopulation, ce sont des bactéries dont la multiplication est limitée par l'environnement, soit par insuffisance nutritionnelle ou accumulation de substances toxiques, soit par suite des défenses de l'hôte spécifiques ou non spécifiques. Cet état est indépendant de l'antibiotique et reversible par modification de l'environnement.

. des bactéries anormales, modifiées, altérées. Ce sont des mutants bactériens sélectionnés soit par l'antibiotique soit par l'environnement spécial. Ils ont probablement perdu la possibilité de faire la synthèse d'un métabolisme essentiel, ce qui entraîne un certain nombre d'anomalies anatomiques ou physiologiques.

# C O N C L U S I O N

Devant l'importance, sans cesse croissante, des infections bactériennes rebelles ou difficilement jugulées par la thérapeutique, en particulier en milieu hospitalier, nous avons voulu faire le point de l'état de la résistance bactérienne actuelle au centre hospitalier et universitaire de Caen.

Après un très bref rappel sur les critères du choix d'un antibiotique, nous avons consacré un court chapitre sur le principe général de l'exploration de la sensibilité des bactéries au laboratoire. L'accent a été mis sur la technique de l'antibiogramme en pratique, avec tous les impératifs qu'elle sousentend pour que cet examen prenne toute sa valeur.

Ces concentrations minima inhibitrices ont été calculées par la courbe de concordance dans des conditions techniques bien définies.

Nous avons, également rappelé le mécanisme de la résistance bactérienne, chromosomique et extra-chromosomique, ainsi que divers aspects théoriques et pratiques que cette résistance implique.

Le matériel est constitué de 1246 bactéries isolées à Caen, en milieu hospitalier, de divers services médicaux et chirurgicaux.

Ainsi ont été examinés :

392 Staphylocoques

235 Colibacilles
315 Protéus
160 Pyocyaniques
144 bactéries dites VP +

Nous n'avons, de propos délibéré, pas testé le comportement de germes dont le rôle en pathologie de "l'hospitalisme" n'offre pas d'intérêt.

Les résultats obtenus figurent dans les différents tableaux d'où nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- confirmé par les cliniciens hospitaliers interrogés sur ce chapitre, nous avons été heureusement surpris du faible niveau de résistance actuelle locale des staphylocoques aux antibiotiques. Bon nombre de produits examinés montrent une activité satisfaisante. Il semble, en fait, qu'actuellement ce germe ne pose pas de problème majeur à Caen sur le plan hospitalier.

- Le cas des bactéries à gram-négatif est, par contre, plus préoccupant. Le niveau de la résistance est souvent élevé. Pour certains (proteus, pyocyanique, entérobactéries VP +) le pourcentage de germes inaccessibles à la thérapeutique est important.

- Il est enfin difficile de comparer strictement nos résultats à ceux obtenus ailleurs antérieurement, les normes de sensibilité ont, en effet, varié depuis pour certains produits.

Mais à cette remarque près, et à l'exception du comportement du staphylocoque, la résistance bactérienne, à Caen s'inscrit dans les chiffres publiés dans la littérature.

# B I B L I O G R A P H I E

1. ACAR J.F.
Dynamique de la bactériurie dans les infections urinaires à bacilles gram-négatif traitées par les antibiotiques.
Path et Biol (1969), vol. 17 n° 19-20, 859-864.

2. ALTUCCI (P ), SAPIO (U.), VARONE (G.L.).
Cephalotin : antibacterial activity in vitro and treatment of infections in man.
Chemotherapia, Suisse, (1967), 12, n° 2, 89-100, bibl. (1 p. 1/2).

3. ANDERSON (E.S.),
Facteurs de transfert et résistance aux antibiotiques chez les Entérobactéries.
Ann. de l'Institut Pasteur, Tome 112, 547-563 (1967)

4. ATLAN (G.)
La résistance des bactéries aux antibiotiques (étude de 3500 souches parisiennes)
Thèse Médecine - Paris (1968)

5. AZIMI (P.H.), CRAMBLETT (H.G.)
Céphaloridine Clinical and laboratory studies in children.
J. Pediatr., U.S.A. (1968), 73, n° 2, 255-61, bibl. 22 réf.

6. BARON (G.), BEERENS (H.)
Considérations sur la sensibilité aux antibiotiques des germes Klebsiella et Enterobacter.
Path et Biol (1969), vol. 17, n° 19-20, 839-843.

7. BASTIN (R.), WORMS (R.), ACAR (J.F.)
Traduction clinique de la résistance hétérogène des staphylocoques aux pénicillines et céphalosporines.
Sem. Hôp. Path. Biol. n Fr. (1967 paru 1968), 15, n° 23-24, 1205-11, bibl. (18 réf.)

8. BAUDENS (J.G.), CHABBERT (Y.A.)
Infection à staphylocoques du nouveau-né et du nourrisson
Données fondamentales sur la bactériologie des staphylocoques et leur comportement vis-à-vis des antibiotiques.
Rev. Praticien. Fr., (1968), 18, n° 1, 9-10, 13-6.

9. BAUDENS (J.G.), CHABBERT (Y.A.)
Rifampicine : bactéricidie et bactériopause.
Sem. Hôp. Pathol. Biol. Fr. (1969), 17, n° 7-8, 391-7, bibl. (8 réf.)

10. BENNER (J.), MICKLEWAIT (J.S.), BRODIE (J.L.), KIRBY (W.)
Natural and acquired resistance of Klebsiella-Aerobacter to Cephalotin and Cephaloridine.
Proceedings of the Soc. for Exp. Biol. and Med. 119, 536-541, (1965).

11. BENNER (E.J.), MORTHLAND (V.)
Methicillin-resistant staphylococcus aureus. Antimicrobial susceptibility.
New Engl. J. Med. (1967), 277, n° 13, 678-80, bibl. (9 réf)

12. BERTRAND (A.), JAMBON (F.)
Un nouvel antibiotique dans le traitement des infections à germes gram positif : la lincomycine. Etude "in vitro" et expérience clinique.
Sem. Hôp. Fr. (1967), 43, n° 51, 3263-6.

13. BOLTON (P.G.), DEAN (A.C.R.), RODGERS (P.J.)
Multiple drug resistance in Aerobacter aerogenes.
Antonie van Leeuwenhoek, Nederl. (1967), 33, n° 3, 274-286, bibl. (5 réf.)

14. BOUANCHAUD (D.H.)
Sensibilité et résistance des bacilles gram-négatif aux

pénicillines et céphalosporines.
Path. et Biol. (1969), vol. 17, n° 19-20, 871-875.

15. BRICKNER (P.W.)
Rifampicin clinical studies with a new antibiotic.
J. clin. Pharmacol., U.S.A. (1969), 9, n° 4, 243-50, bibl. (20 réf.)

16. BRISOU (J.), de RAULTIN de la ROY (Y.), DENIS (F.), et Mme SUDRE (C.)
Sensibilité in vitro à la céphaloridine de 466 souches de bacilles à gram-négatif.
Path et Biol, (1969), vol. 17, n° 19-20, 845-847.

17. BROUET (G.), MODAI (J.), VERGEZ (P.)
Essais cliniques de la rifampicine en monothérapie. Etude des taux sériques.
Rev Tuberc. Pneumol. Fr. (1969), 33, n° 1, 27-42.

18. BULGER (R.).
In vitro activity of Cephalotin-Kanamycin and Methicilline-Kanamycin combinations agains Methicillin-résistant Staphylo. Aureus.
The Lancet 7, 17-19, (1967)

19. BULGER (R.J.)
In vitro effectiveness of Kanamycin and Kanamycin : céphalothin against Klebsiella. Comparaison with other antibiotics.
Ann. intern. Med., U.S.A. (1967). 67, part 1, n° 3, 523-532, bibl. (18 réf.)

20. GASTAING (R.), FAVAREL-GARRIGUES (J.C.)
Apport de la céfalotine en réanimation respiratoire chez des sujets gravement surinfectés.
Bordeaux med. (1968), 1 n) 9, 1707.

21. CHABBERT (Y.A.)
La résistance aux antibiotiques. Rev. Praticien. Fr. (1968), 18, n° 32, 4707-8, 4711-2, 4715-9

22. CHABBERT (Y.A.), BAUDENS (J.), ACAR (J.F.), GERBAUD (G.R.)
La résistance naturelle des Staphylocoques à la Méthicilline et à l'Oxacilline. Rev. Fr.
Rev Fr. et. Clin. et Biol. 10 5 495-506, (1965)

23. CHABBERT (Y.A ), LE MINOR (L.)
Transmission de la résistance à plusieurs antibiotiques chez les "Entérobactériaceae".
La Presse Médicale 74/ 47, 2407-2410 et 74/ 48, 2479-2484, (1966)

24. CHABBERT (Y A.), BAUDENS (J.C.)
Résistance des Staphylocoques aux Céphalosporines.
V. Congrès Inter. Chimiotherapy Vienne 1/2, 401-404, (1967)

25. CHABBERT (Y.A.), BAUDENS (J.C.), BOUANCHAUD.
Résistance extra-chromosomique chez les Entérobactéries et les Staphylocoques.
Symposium Soc. Franc. de Microbiol Pathol. Biol. 15/23-24, 1173-1178, (1967)

26. CHABBERT (Y.A.), BAUDENS (J.C.)
La Pristinamycine et ses relations avec les Macrolides et la Lincomycine.
Sem. Inter. consacré à l'antibiothérapie antistaphylococcique par la Pristinamycine
Rev. de Med. 10/ 625-628, (1968)

27. CHABBERT (Y.A.), BAUDENS (J.C.)
Transmissible résistance to six groups of antibiotics in Salmonella infections.
Antimiciobial Agents and Chimiotherapy (1965).

28. CHABBERT (Y.A.), BAURENS (J.C.), GERBAUD (G.R.)
Variations sous l'influence de l'Acriflavine et transduction de la résistance à la Kanamycine et au Chloramphénicol chez les Staphylocoques.
Annales Inst. Pasteur. T. 107, 678-690, (1964).

29. CLUZEL (M.), JOUVE (P.), VAURS (R.), CLUZEL (R.)
Activité du chlorydrate de lincomycine sur les staphylocoques pathogènes.
C R Soc., Biol., Fr. (1967) paru (1968), 161, n° 10, 1997-2001, bibl. (15 réf.)

30. COPPIN (R.)
Antibiogramme. Définitions.
Vie méd., Thérapeut, Fr. (1968), 49, 1631-2, 1634.

31. COURTIEU (A.L.), GUILLERMET (F.), LONGERAY (C.), MAKA (G.) CHABBERT (Y.A.).
Fréquence des Staphylocoques présentant une résistance hétérogène à la Méthicilline et à l'Oxacilline en milieu hospitalier.
Ann. Inst. Pasteur. 107, 691-697, (1967).

32. DAMMRON (A.)
Enquête en milieu hospitalier sur la sensibilité aux antibiotiques des bacilles gram-négatif, agents d'infections urinaires et entériques.
Path. et Biol. (1969), vol. 17, n° 19-20, 859-864.

33. DARREL (J.H ), HURDLE (D.F.)
Identification and clinical significance of a Klebsiella Species in chest infections.
J. of Clin. Path. 17, 617-621, (1967)

34. DATTA (N.)
Infections drug résistance.
Brit. Med. Bull. 21/3, 254-259, (1965)

35. DINEEN (P.)
Fusidate sodium in treatment of surgical infections.
Arch. Surg., U.S.A. (1968), 96, n° 2, 219-21, bibl.(8 réf)

36. DULONG DE ROSNAY (C.), DUHAMEL (J.), DARGAGHA-SABLE (G.)
Analyse statistique de 2850 antibiogrammes de staphylocoque effectués par le laboratoire des hôpitaux Pellegrin-Tondu de 1963 à 1967.
Bordeaux Med. (1969), 2, n° 2, 229-32, 235-6, 239-40, 242, 245-6, 249-50, 252, 255-6, 259-60, 262, 265-6, 269-70, 272, bibl. (22 réf.).

37. DUVAL (J.), GAUDIN (H.), LEBOUAR (Y.)
Enquête sur le danger actuel des bacilles gram-négatifs multirésistants.
Path. Biol. 15/23-24, 1217-1221, (1967)

38. DUVAL (J.), ATLAN (G.), GAUDIN (H.), KERZONCUF (A.), MATHIEU SAINT LAURENT P., MORA (M.)
Niveau et évolution de la résistance des bacilles à gram-négatif.
Path. et Biol., (1969), vol. 17, 19-20, 825-831.

39. ERIKSEN (K.R.), ERICHSEN (I.)
Résistance to Méthicillin, Isoxazolyl. Penicilline and Cephalotin in Staphylococcus Aureus.
Act. Path. et Microbiol Scandinav 62, 255-275, (1964)

40. ERIKSEN (K.R.), ERICHSEN (I.)
Inactivation of Methicillin, Oxacillin and Cephalothin by Staphylococcal Pénicillinase.
Act. Path. Microbiol Scandinav. 62, 399-498 (1964)

41. FAUCHIER (C.)
Essai clinique de la poudre aromatisée de pénimépicycline.
Ouest. Méd. Fr. (1969), 22, n° 6, 508-10.

42. FLEURETTE (J.), CHASSIGNOL (S.), MOULIN (A.)
Evolution de la sensibilité à six antibiotiques de 1035 souches d'Escherichia coli entéro pathogènes isolés au cours de deux périodes 1961-1964 et 1967-1968.
Path. et Biol. (1969), vol. 17, n° 19-20, 849-854.

43. FRANKLIN (T.J.), HIGGINSON (B.)
The "active" accumulation of tetracycline by Excherichia coli.
Biochem. J., G.B. (1969), 112, n° 1, 12P, bibl. (6 réf.)

44. FREYMUTH (F.)
Contribution à l'étude de la promotion hospitalière de Pseudomonas aeruginosa.
Thèse Médecine CAEN. (1968)

45. FROTTIER (J.), CHRISTOL (D.)
Rôle actuel du laboratoire dans la conduite de lantibiothérapie. Rev. Praticien, Fr. (1968), 18, n° 32, 4721-2, 4725-8, 4731-2, 4735-6,

46. GEDDES (A.M.), GRAY (J.A.), MURDOCH (J.M.), WALLACE (E.T.)
The treatment of serious gram-negative infections with kanamycin.
Postgrad, med. J., G.B. (1967), 43, suppl. mai, 44-6.

47. GILLS (A.), HOOK (E.W.)
Salmonella stains with transferable antimicrobial resistance.
J. of Amer? Med. Assoc. 198, 1267-1269, (1966)

48. GONNELLA (J.S.), OLEXY (V.M.), JACKSON (G.G.)
In vitro clinical effects of cephaloridine : a semisynthetic antibiotic.
Amer. J. Med. Sci. (1967), 254 n° 1, 93-104. bibl. (31 réf)

49. GRAVENKAMPER (C.); BRODIE (J.L.), KIRBY (W.)
Resistance of coagulase Positive Staphylococci to Methicillin and Oracillin.
J. of Bact. 89/4, 1005-1010, 1965.

50. HARADA (K.), KAMEDA (M.), SUZUKI (M.), MITSUHASHI (S.)
Drug resistance of Enteric-Bacteria
J. of Bacteriol 88/5 , 1257-1265, 1964

51. HARADA (K.), KAMEDA (M.), SUZUKI (M.), MITSUHASHI (S.), SHIGEHARA (S.)
Drug of resistance of Enteric-Bacteria
O. of Bacteriol 93/4, 1236-1241, 1967.

52. HARADA (K.), KAMEDA (M.), SUSUKI (M.), MITSUHASHI (S.)
Drug resistance of Enteric-Bacteria
J. Microbiol 11/2, 143-151, 1967.

53. HASSAN HOSSEINI
Bacteriol sensitivy to antibiotics, 1964-1968.
Curr. therapeut. Resis. U.S.A. (1969), 11, n° 6, 397-405 bibl. (6 réf.).

54. HEWITT (J.H.), PARKER (M.T.)
Sensitivy of penicillinase-forming strains of staphylococcus aureus and of their penicillinase-negative variants to cephaloridine, cephalothin, methicillin and benzylpenicillin.
J. clin. Pathol., G.B., (1968) 21, n° 1, 75-84, bibl. (22 ref).

55. KASATIYA (S.S.), BALDWIN (J.N.).
Nature of the determinant of Tetracycline Resistance in Staphylococcus aureus.
Canadian of J. of Microbiol 13, 1079-1086, 1967.

56. KIRBY (W.M.M.), STANDIFORD (H.C.)
Gentamicin in vito studies.
J. infect. Dis., U.S.A. (1969) 119, n° 4-5, 361-3, bibl. (8réf.)

57. KOCH (M.L.), ROSE D.
Resistance of the Klebsiella-Aerobacter-serratia division to Cephalotin and Amplicillin.
Techn. Bull. of Registry of Med Technologists.36, 589-592, 1966.

58. KRADOLFER (F.)
Uber eine neue Klasse baktericid wirkenden antibiotica unter spezieller Berücksichtigung von Rifampicin.
Schweiz. med. Wechr. (1968), 98, n° 16, 622-7, bibl. (20 réf.)

59. KRCMERY (V.), VYMOLA (F.)
The simultaneous occurence of Penicillinase and Tetracycline Resistance Plasmides in Staphylococcus aureus.
J. of Hyg. 11, 104-108, 1967.

60. KUNIN (C.M.), BRANDT (D.), WOOD (H.)
Bacteriologic studies of rifampin, a new of semisynthetic antibiotc.
J. infect. Dis., U.S.A. (1969), 119, n° 2, 132-7, bibl. (6 réf.)

61. LAGACHE G., PROYE (C.)
Experimentation clinique du stearate d'erythromycine en

milieu chirurgical (44 observations).
Lille med. (1969), 14, n° 2, supp. 1, 98-102.

62. LAMY (J.), FIASTRE (Y.), RODDE (J.M.)
Traitement par la lincomycine des infections chirurgicales aigues et des complications infectieuses post-opératoires.
Marseille Chir. (1968), 20, n° 3, 213-22.

63. LANGE A., VOLKENING (R.)
Uber die Resistenzquote einiger Bakterienarten gegenüber verschiedenen Antibiotika.
Med. Welt, Dtsch. (1968), 19, n° 9, 561-4, bibl. (21 ref)

64. LEBEK (G.)
Medizinische Aspekte der infektiösen Antibiotika-Resistenz Gram-negativer Darmbakterien.
Pathol. et Microbiol., Suisse (1967), 30, n° 6, 1015-35, bibl. (35 réf.)

65. Mc CABE (W.R.), LORIAN (V.)
Comparison of the antibacterial activity of rifampicin end other antibiotics.
Amer. J. med. Sci. (1968) 256, n° 4, 255-65, bibl. (11 ref)

66. MACFARLANE (J.A.), MITCHELL (A.A.B.), WALSH (J.M.), ROBERTSON (J.J.)
Spiramycin in the prevention of posoperative staphylococcal infection.
Lancet, G.B. (1968), n° 7532, 1-4, bibl. (20 réf)

67. Mc DONALD S.
Transduction of antibiotic Resistance in staphylococcus Aureus
The Lancet, 1107-1110, 1966

68. MAIZTEGUY (J.L.) Coll.
Bacteremia due to Gram negative Rods
New England J. of Med. 272, 222-229, 1965.

69. MODDE (H.)
Quantitative Prüfung des bakteriostischen und bakterizi-den Wirkung von Gentamycinsulfat auf Pseudomonas pyocy-anea.
Rev. therapeut. Suisse (1968), 25, n° 4, 204-6, bibl. (11 réf.)

70. MONNET (P.)
Le céfaloridine en pathologie infectieuse chez l'enfant.
Entretients de Bichat, Thérapeut., Fr. (1968), 127-9.

71. MONNET (P.)
La céfaloridine en pediatrie
Lyon med. (1969), 221, n° 3 105-10, 113-5, bibl. (14 ref)

72. MONNIER (J.), BOURSE (R.)
Bilan et perspective de l'antibiothérapie
Rev. Praticien, Fr. (1968) 18, n° 32, 4775-82.

73. MONNIER (J.), BOURSE (R.), MOATTIN (N.), SUC (Ch.)
Activité théorique comparée des antibiotiques sur les principaux bacilles à Gram-négatif.
Path. et Biol. (1969) vol. 17, n° 19-20, 817-824.

74. MONNIER (J.), BOURSE (H.)
Resistance croisée chez les Macrolides et les groupes apparentés
Path. Biol. 15/23-24, 1179-1187, 1967.

75. MORELC, FREYMUTH (F.), PUJOL (M.)
Le pyocyanique hospitalier
Journal de médecine de Caen 1968, n° 4, 183-206, 207-232, (1969), n° 1, 1-17.

76. PESTEL (M.)
L'antibiothérapie anti-staphylococcique par la pristamycine.
Presse Med., Fr (1968), 76, n° 3, 118.

77. PIERANGELI (L.), DONATI (G.), VILLANTI (P.), CALABRO (R.)
Studio comparativo dell' attivita antibatterica in vitro della 5-metil-3 fenil-4 isoprazolil-penicillina e di altri antibioticie chemioterapici verso ceppi di Micrococcus pyogenes var. aureus.
Bull. Soc. Ital. Sper. (1967), 43, n° 12, 704-5.

78. POULET (J.), ALMOSNI (M.)
L'ampicilline dans les affections bronchopulmonaires de la chirurgie thoracique.
Vie Med. Fr. (1969), 50, n° 1, 83-4 Bibl. (13 réf.)

79. RAHAL (J J Jr.), MEYERS (B R.), WEINSTEIN (L.)
Treatment of bacterial andocarditis with cephalothin.
New Eng. J. Med. (1968), 279, n° 24, 1305-9 bibl. (33 ref)

80. ROGERS (M.J.)
Drug resistance in bacteria
Discovery 27/6, 34-38, 1966.

81. ROSASCHINO (F.), BUONOMO (A.)
La Gentamicina nella terapia della infezion da germi Gram negativi del neonato e del lattante.
Minerva pediatr., Ital. (1968) 20, n° 32, 1625-31, bibl. (1 p.)

82. ROUPAS (A.), PIGUET J.D.
Sensibilité aux antibiotiques de 2081 souches bactériennes isolées d'infections urinaires. Etudes critiques et propositions de traitement. Schweiz, med. Wschr. (1968) 98, n° 51-52, 2008-16, Bibl. (28ref.)

83. SALVO (A F dir), STERN (W R)
Susceptibility of pseudomonas to colistin Kanamycin end polymyxin B.
Amer J Technol (1967) 33, n° 6, 482-9, bibl. (19 réf.)

84. SANDER (J.), BLASTUS (C.)
Untersuchungen über die wirkaamkeit von Gentamycin gegen bestimmte gram negative Stäbchbakterien.
Dtsche. Med. Wschr. (1968), 93 n° 29, 1401-4, bibl.(6 réf)

85. SNEIDER (M.)
Etude clinique de la cephaloridine dans le traitement de diverses infections bactériennes.
Vie Med. Therapeut. Fr (oct 1968), 49, 1485, 1487-8

86. SHAH (S.H.), RANADIVE (K.R.), VAISHNAY (V.P.), GULATI (O.D)
Lincomycin in the treatment of Gram positive coccal infactions in children.
Clin. Med. U.S.A. (1969), 76, n° 2, 34-7

87. SIMEON de BUOCHBERG (MMe M.)
Le colistine-methane-sulfonate de sodium. Recherches pharmacologiques. Thèse Doct. Univer. Montpellier, Mention Pharm. 1968, S.I. n.D. In -4°, 158 p. multigr., bibl. 120 ref)

88. SMITH (J.T.), HAMILTON-MILLER (J.M.T.), KNOX (R.)
Bacterial resistance to penicilline and cephalosporins.
J. Phaem. Pharmacol., G.B. (1969) 21, n° 6, 337-58, bibl. (2 p. 1/2)

89. STRATFORD (B C), DIXSON (S)
Cephaloridine, a new antibiotic.
Med. J. Austral. (1968), 1, n° 26, 1114-20, bibl. (44 ref)

90. SUSUKI (Y.), OKAMOTO (S.), KONO (M.)
Basis of chloramphenicol resistance in naturally isolated resistant staphylococci
J. of Bact. 92/3, 798-799, 1966.

91. TANAKA (T.), HASHIMOTO (H.), NAGAI (Y.), MITSUHATI (S.)
Drug resistance of enteric-Bacteria
J. Microbiol 11/3, 155-162, 1967

92. TAUCHNITZ (C.), BAUER (I.)
Untersuchungen über die Wirkung von Ampizillinkombinationen gegen Enterobacterien.
Z. ges. Innere Med. Dtsch. (1968), 23, n° 24, 790-5, bibl (52 ref.)

93. TOIVANEN (A.), TOIVANEN (P.), GRONROSS (J.A.)
Antibiotic treatment of bacterial andocarditis. Curr. Therapeu. Res U.S.A. (1969) 11, n° 4, 150-5 bibl. (15 ref)

94. TOURTELIER (J.F.), TREGUER (F.), THEBAULT (H.)
Premiers résultats d'une étude de l'action de la gentamycine.
Ouest Med. Fr. (1968) 21, n° 18, 1165-7 bibl. (5 ref)

95. Traitement des staphylococcies par la pristinamycine.
Rev. Med. Fr. (1968) 9 n° 10, 617, 619-20, 623-5, 627-32 635, 637-9, 641-3, 645-7, 649-50, 653-4, 656-7, 659-61, 663-6, 668, 673-7, bibl.

96. TURNER (G.C.), COX (P.E.)
Resistance to cloxacillin among hospital staphylococci
J. Clin. Path. G.B. (1967) 20, N° 6, 870-4, bibl (12 ref)

97. VAVRA (J.)
Developpement of resistance to Novobiocin, Tetracycline

a Novobiocin Tetracycline combination in staphylococcus aureus populations.
J. of Bact. 93/3, 801-805, 1967.

98. VIC-DUPONT V , DUVAL J , VACHON F.
Interet de la gentamycine en pathologie infectieuse.
Sem. Hop., Sem. Therapeut. Fr. (1968) 44, n° 8, 455-6

99. WATANABE T.
Infections drug resistance
American Scientific 217/6, 19-27, 1967.

100. WATERWORTH P.M.
Interpretation of disc sensitivity tests on organisms of intermediate sensitivity
J. med. Lab. Technol., G.B. (1969) 26, n° 2, 106-10, 1 pl, T Bibl. (7 ref )

Table des Matières


- Introduction..... Page 1

- Chapitre I : Choix d'un antibiotique..... Page 3

- Chapitre II : Exploration de la sensibilité in vitro..... Page 7

- Chapitre III: Matériel et Méthode..... Page 22

- Chapitre IV : Bases biologiques de la résistance bactérienne aux antibiotiques..... Page 29

- Chapitre V : Etude de 1246 souches bactériennes..... Page 39

- Conclusion..... Page 69

- Bibliographie..... Page 71